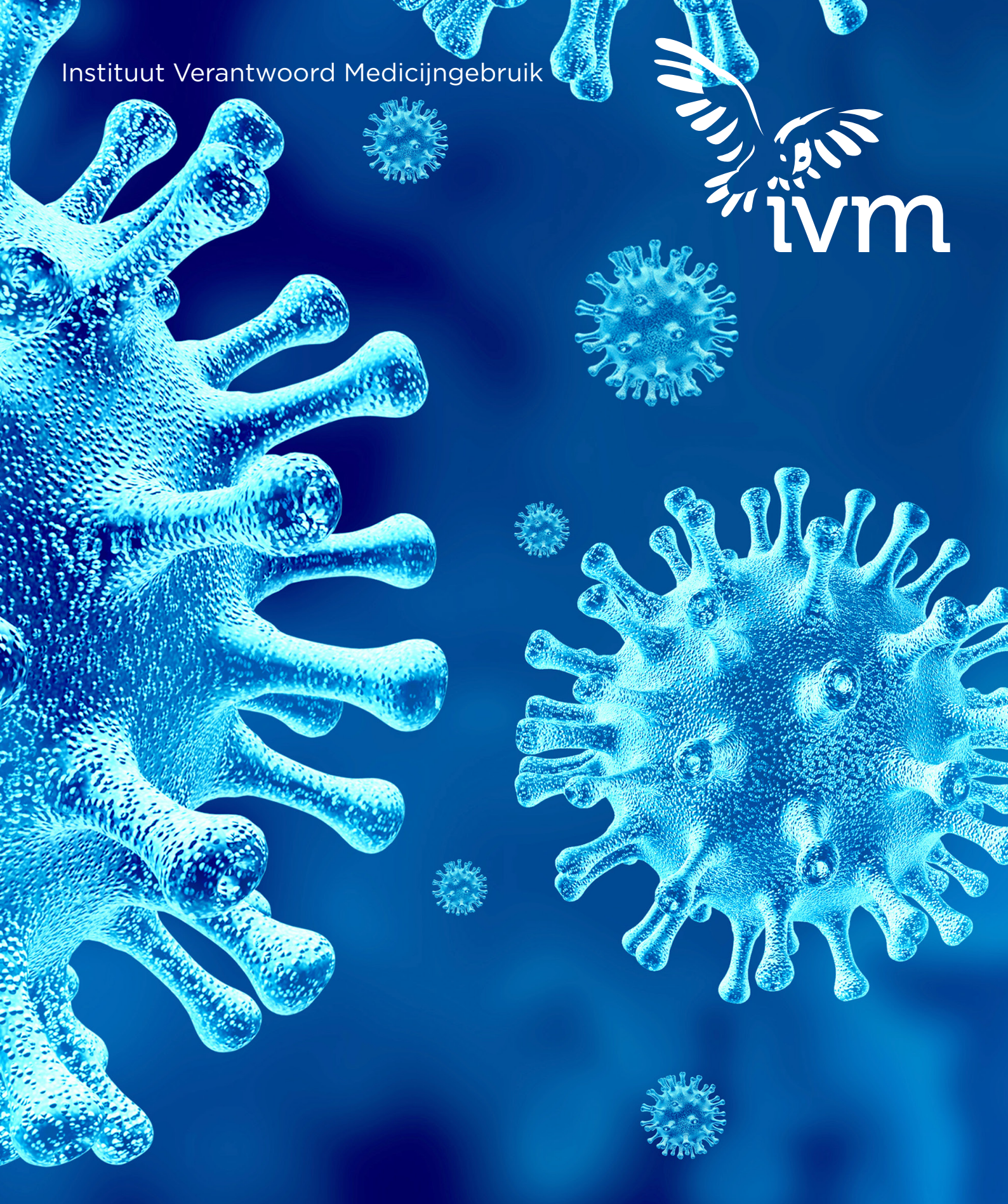


Instituut Verantwoord Medicijngebruik



Kennisbundeling post-COVID

Update 2024/2025

Colofon

Auteurs

dr. Marloes Dankers, apotheker Instituut Verantwoord Medicijngebruik

dr. Marjorie Nelissen, apotheker Instituut Verantwoord Medicijngebruik

Hatice Polat, apotheker Instituut Verantwoord Medicijngebruik

dr. Marian Wesseling, senior onderzoeker, C-support

dr. Willem Pieters, adviserend longarts, C-support

dr. Sara Biere-Rafi, adviserend huisarts, C-support (alleen betrokken bij eerste versie van juni 2023)

Januari 2025. Dit rapport is een update van de versie van juni 2023.

Wij hebben de grootst mogelijke zorg besteed aan deze uitgave. Aan de inhoud hiervan kunnen echter geen rechten worden ontleend. Het Instituut Verantwoord Medicijngebruik is niet aansprakelijk voor directe of indirecte schade die het gevolg is van het gebruik van de informatie die door middel van deze uitgave is verkregen. Niets uit deze uitgave mag worden gebruikt zonder vooraf verkregen toestemming.

Instituut Verantwoord Medicijngebruik
Postbus 3089, 3502 GB Utrecht
Churchilllaan 11, 3527 GV Utrecht
tel 0888 800 400
info@ivm.nl
www.ivm.nl



Inhoudsopgave

Inleiding	4
Samenvatting	6
1. Diagnostiek	7
1.1 Wat zijn de verschillende diagnostische criteria voor post-COVID?	7
1.2 Wat zijn de potentiële biomarkers voor post-COVID?	12
1.3 Wat zijn de potentiële risicofactoren en risicogroepen voor post-COVID?	15
2. Pathofysiologie	21
2.1 Wat zijn de belangrijkste pathofysiologische hypothesen voor post-COVID?	21
3. Symptomen	31
3.1 Wat zijn de symptomen bij post-COVID?	31
3.2 Welke symptomen hebben de meeste impact?	36
3.3 Welke behandelingen zijn er per symptoom mogelijk?	39
4. Niet-medicamenteuze behandeling	48
4.1 Wat zijn de potentiële niet-medicamenteuze behandelingen bij post-COVID-klachten?	48
5. Medicamenteuze behandeling	56
5.1 Wat zijn de potentiële preventieve medicamenteuze behandelingen?	57
5.2 Wat zijn de potentiële medicamenteuze behandelingen bij post-COVID-klachten?	61
Bijlage 1: Lijst geïnterviewden	80
Bijlage 2: Belangrijkste wijzigingen ten opzichte van eerdere rapport	81
Hoofdstuk 1 Diagnostiek	81
Hoofdstuk 2 Pathofysiologie	81
Hoofdstuk 3 Symptomen	81
Hoofdstuk 4 Niet-medicamenteuze behandeling	81
Hoofdstuk 5 Medicamenteuze behandeling	81
Bijlage 3: Lopende klinische studies – clinicaltrials.gov	82
Bijlage 4: Lopende studies – ZonMw en Stichting Long COVID	83



Inleiding

Post-COVID, ook wel long-COVID of post acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) genoemd, verwijst naar de aanhoudende gezondheidsproblemen die sommige mensen ervaren na herstel van een acute COVID-19-infectie. Patiënten met post-COVID rapporteren diverse aanhoudende symptomen, zoals vermoeidheid, kortademigheid en concentratieproblemen, evenals objectieveerbare effecten zoals schade aan hart, longen en hersenen. In Nederland zijn er naar schatting circa 450.000 patiënten met aanhoudende klachten. Naar schatting hebben 90.000 mensen dusdanige klachten dat zij ernstige beperkingen ervaren in hun deelname aan de samenleving (MIT, 2023).

Ondanks een toenemend aantal onderzoeken naar post-COVID ontbreekt momenteel eenduidige kennis over de oorzaken en daarmee ook de behandelmogelijkheden. Het Instituut Verantwoord Medicijngebruik (IVM) en C-Support hebben daarom op verzoek van ZonMw een inventarisatie uitgevoerd naar de huidige kennis en het lopende onderzoek op het gebied van post-COVID. Deze inventarisatie heeft plaatsgevonden op vijf deelgebieden die verder zijn gespecificeerd in onderstaande onderzoeksvragen.

1. Diagnostiek:

- 1.1 Wat zijn de verschillende diagnostische criteria voor post-COVID?
- 1.2 Wat zijn de potentiële biomarkers voor post-COVID?
- 1.3 Wat zijn de potentiële risicofactoren en risicogroepen voor post-COVID?

2. Pathofysiologie:

- 2.1 Wat zijn de belangrijkste pathofysiologische hypothesen voor post-COVID?

3. Symptomen:

- 3.1 Wat zijn de symptomen bij post-COVID?
- 3.2 Welke symptomen hebben de meeste impact?
- 3.3 Welke behandelingen zijn er per symptoom?

4. Niet-medicamenteuze behandeling:

- 4.1 Wat zijn de potentiële niet-medicamenteuze behandelingen bij post-COVID-klachten?

5. Medicamenteuze therapieën:

- 5.1 Wat zijn de potentiële preventieve medicamenteuze behandelingen?
- 5.2 Wat zijn de potentiële medicamenteuze behandelingen bij post-COVID-klachten?

De eerste resultaten op de deelgebieden 1, 2, 4 en 5 zijn gepubliceerd in het rapport 'Kennisbundeling post-COVID' van juli 2023. Het huidige rapport betreft een update van dit rapport met recente literatuur,

uitgebreid met een nieuw hoofdstuk 'Symptomen'. Bijlage 2 geeft een puntsgewijze samenvatting van de belangrijkste wijzigingen van dit rapport ten opzichte van de eerste versie uit 2023.

Kennis over post-COVID ontwikkelt zich snel, en het is daarmee ondoenlijk om een volledig beeld te geven van alle huidige en lopende onderzoeken. De huidige opzet voorziet in de behoefte van het ministerie van VWS en de betrokken veldpartijen aan een bundeling van onderzoek dat momenteel op (inter)nationaal niveau plaatsvindt op het vlak van (onder andere) de medisch specialistische en huisartsenzorg, verdiepend epidemiologisch en biomedisch onderzoek en klinisch onderzoek gericht op diagnostiek en behandeling. De informatie in de inventarisatie dient daarnaast als basis om de belangrijkste kennishiaten te identificeren die vervolgens kunnen worden gebruikt voor de ontwikkeling van een post-COVID kennisagenda. Daarmee zal de bundeling bijdragen aan i) een overzicht van beschikbare kennis wat vervolgens kan worden ingezet ter ondersteuning van de huidige zorgpraktijk, ii) inzicht in het lopende onderzoek waar op termijn resultaten van worden verwacht en iii) het identificeren van kennishiaten waar vervolgonderzoek voor nodig is.



Samenvatting

Post-COVID verwijst naar de aanhoudende gezondheidsproblemen die sommige mensen ervaren na herstel van de acute COVID-19-infectie. De diagnose post-COVID wordt gesteld op basis van het klinische beeld en door uitsluiting van andere aandoeningen. Harde diagnostische criteria en gevalideerde biomarkers ontbreken. Post-COVID is een heterogeen ziektebeeld met een veelheid aan symptomen en symptoomclusters.

De exacte pathofysiologie van post-COVID is onbekend.

Hoogstwaarschijnlijk spelen diverse processen een rol en is er niet één enkelvoudig pathofysiologische mechanisme dat ten grondslag ligt aan de heterogeniteit van klachten. De meest onderzochte hypothesen houden verband met virale oorzaken (aanhoudende viruspersistentie en reactivatie van pathogenen), inflammatie en disregulatie van het immuunsysteem en endotheelschade en trombose. De behandeling van post-COVID richt zich gedeeltelijk op niet-medicamenteuze of medicamenteuze behandeling van specifieke symptomen of symptoomclusters ('treatable traits'). De keuze voor paramedische zorg en focus op bijvoorbeeld fysiotherapie, ergotherapie, logopedie, diëtik of psychotherapie is afhankelijk van het klachtenpatroon van patiënten. Naast niet-medicamenteuze behandeling zijn er ook diverse geneesmiddelen waarvan positieve effecten zijn beschreven of worden verondersteld. Bewijs voor de werking vanuit goed opgezette gerandomiseerde studies ontbreekt vooralsnog.



1. Diagnostiek

1.1 Wat zijn de verschillende diagnostische criteria voor post-COVID?

Samenvatting

- Er zijn verschillende definities van post-COVID in omloop. Centraal staat de aanwezigheid van symptomen na een doorgemaakte COVID-19-infectie die langer dan 2 tot 3 maanden duren.
- De diagnose post-COVID wordt gesteld op basis van het klinische beeld. Harde diagnostische criteria ontbreken.
- Het gebrek aan eenduidige definitie en diagnostische criteria bemoeilijkt het onderzoek naar en de zorg voor patiënten met post-COVID.

Resultaten

Definitie

Er zijn verschillende definities van post-COVID in omloop. De definities van post-COVID, opgesteld door diverse organisaties zoals de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO), het Britse National Institute for Health and Care Excellence (NICE) en de Amerikaanse National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (NASEM), vertonen enkele duidelijke overeenkomsten. De verschillende definities staan weergegeven in tabel 1.1 (Ely, 2024; NICE, 2024; WHO, 2022). Ze beschrijven post-COVID als een aandoening die ontstaat na een COVID-19-infectie, waarbij symptomen 2 tot 3 maanden na infectie aanwezig zijn. Tegelijkertijd zijn er ook verschillen in benadering. De wijze waarop symptomen worden beschreven – als clusters (NICE), chronische aandoeningen (NASEM) of symptomen met nadruk op de impact op het dagelijks functioneren (WHO) – verschilt per definitie. Verder besteden sommige definities meer aandacht aan de diagnostische overwegingen (WHO, NICE) en de verschillende vormen, zoals klachten versus (nieuwe/verergerde) aandoeningen waarin post-COVID zich kan manifesteren (NASEM). WHO en NICE geven in hun definities aan dat de aandoening niet door een andere diagnose verklaard kan worden, terwijl dit in de NASEM ontbreekt.

Tabel 1.1 Definities post-COVID

Bron	Vertaalde definitie post-COVID
WHO (WHO, 2022)	Het aanhouden of ontwikkelen van nieuwe symptomen 3 maanden na de initiële SARS-CoV-2-infectie, waarbij deze symptomen gedurende minimaal 2 maanden aanhouden zonder een andere verklaring.
NICE (NICE, 2024)	Tekenen en symptomen die ontstaan tijdens of na een infectie die consistent is met COVID-19, langer dan 12 weken aanhouden en niet verklaard worden door een andere diagnose. Het uit zich meestal in clusters van symptomen, die vaak overlappen, kunnen fluctueren en in de loop van de tijd veranderen, en elk systeem in het lichaam kunnen beïnvloeden. Post-COVID kan al vóór 12 weken worden overwogen, terwijl de mogelijkheid van een andere onderliggende ziekte wordt onderzocht.
NASEM (Ely, 2024)	Een infectiegerelateerde chronische aandoening die optreedt na een SARS-CoV-2-infectie en gedurende ten minste 3 maanden aanwezig is, in de vorm van een continue, terugkerende en remitterende, of progressieve ziekte-toestand die één of meer orgaansystemen aantast.

Hoewel de precieze beschrijving verschilt, komen volgens een systematische mapping studie naar definities van post-COVID in 33 landen (EU-lidstaten, IJsland, Noorwegen, Verenigde Staten, Canada, Nieuw-Zeeland en Australië) de definities in richtlijnen van de betreffende landen overeen met de criteria van de WHO en NICE (Van der Heide, 2024).

Kinderen

De WHO heeft voor kinderen en adolescenten een aangepaste definitie (zie kader). Ten opzichte van de definitie bij volwassenen is er meer aandacht voor symptomen (vermoeidheid, veranderingen smaak/reuk en angst lijken vaker voor te komen) en de impact hiervan op het dagelijks functioneren (WHO, 2023).

Definitie post-COVID bij kinderen en adolescenten

Post-COVID bij kinderen en adolescenten komt voor bij individuen met een geschiedenis van bevestigde of waarschijnlijke SARS-CoV-2-infectie, wanneer zij symptomen ervaren die minstens 2 maanden aanhouden en die binnen 3 maanden na acute COVID-19 zijn begonnen.

Huidig bewijs suggereert dat vermoeidheid, een veranderde reuk/anosmie en angst symptomen zijn die vaker worden gemeld bij kinderen en adolescenten met post-COVID in vergelijking met controles. Andere symptomen zijn ook gerapporteerd.

Symptomen hebben over het algemeen invloed op het dagelijks functioneren, zoals veranderingen in eetgewoonten, fysieke activiteit, gedrag, schoolprestaties, sociale functies (interacties met vrienden, leeftijdsgenoten, familie) en ontwikkelingsmijlpalen.

Symptomen kunnen nieuw optreden na aanvankelijk herstel van acute COVID-19 of voortduren vanaf de oorspronkelijke ziekte. Ze kunnen ook fluctueren of terugkeren in de tijd.

Onderzoek kan aanvullende diagnoses aan het licht brengen, maar dit sluit de diagnose post-COVID-19-conditie niet uit.

Dit geldt voor kinderen van alle leeftijden, waarbij leeftijdsspecifieke symptomen en de impact op het dagelijks leven worden meegenomen (WHO, 2023).

Diagnostische criteria

De diagnose post-COVID wordt gesteld op basis van het klinische beeld. De NHG-Standaard *Langdurige klachten na COVID-19* (2022) beschrijft 'Klachten passend bij langdurige klachten na COVID-19' als

klachten bij patiënten met doorgemaakte COVID-19 ≥ 4 weken na de start van de klachten (of ≥ 4 weken na een positieve PCR-test bij een asymptomatische acute infectie), waarbij het herstel stagneert en/of onvoldoende verdere verbetering laat zien. De richtlijn hanteert geen duidelijke diagnostische criteria voor het vaststellen van post-COVID (NHG, 2022). Volgens het Amerikaanse Centers for Disease Control (CDC) is een positieve virustest of serologische (antilichaam)test niet vereist om de diagnose post-COVID te stellen, maar kan het helpen bij het vaststellen van een huidige of eerdere infectie (CDC, 2024).

Uiteenlopende beelden

Post-COVID is een heterogeen ziektebeeld en er worden pogingen ondernomen om patiënten in te delen op subtype. Onderverdeling van post-COVID is nu vooral gebaseerd op fenotype en klachten. Door veel overlap tussen de subtypen blijkt dit echter nog complex (Fernández-de-Las-Peñas, 2022; Kisiel, 2023). Sommige onderzoeken maken onderscheid tussen klachten na milde infectie en na ziekenhuisopname. Een ander onderscheid is op basis van klachten, waarbij bijvoorbeeld onderscheid gemaakt wordt tussen patiënten met vooral neurocognitieve klachten, vooral pijn of vooral post-exertionele malaise (PEM). Deze indeling heeft vooral tot doel om te komen tot meer behandeltrajecten op maat. Hoewel diverse onderzoekers komen tot een indeling van verschillende vormen van post-COVID op basis van symptomen, zitten er grote verschillen tussen de indelingen waar de studies op uitkomen. Er is dus (nog) geen eenduidige fenotypering mogelijk (Greenhalgh, 2024).

Toepasbaarheid diagnostische criteria

Diverse onderzoeken hebben vastgesteld dat het gebrek aan een uniform gehanteerde definitie en algemeen geaccepteerde diagnostische criteria voor het vaststellen van de aandoening onderzoek en zorg bij post-COVID bemoeilijkt (Bosman, 2022; Gezondheidsraad, 2022). Uit de Nederlandse PRIME-studie blijkt dat er nog altijd veel onduidelijk is over de definitie en daarmee prevalentie van post-COVID. De onderzoekers gebruikten zes verschillende definities om post-COVID vast te stellen bij een groep van bijna 10.000 positief en negatief geteste personen. Bij de positieve groep varieerde de prevalentie van post-COVID tussen 27 en 64% en bij de negatieve groep tussen 11 en 32%. De onderzoekers concluderen dat eenduidige criteria voor de diagnose nodig zijn, waarbij het wel of niet doorgemaakt hebben van COVID-19 ook een rol moet spelen (Pagen, 2023).

Door de brede en uiteenlopende definities voelt met name de onderzoekswereld een noodzaak om te komen tot een meer eenduidige en uniforme definitie. Voor klinisch gebruik is de behoefte aan een

eenduidige en uniforme definitie eveneens aanwezig. Tegelijk bestaat het risico bij een te smalle definitie dat de toegang tot de zorg vermindert.

Lopend onderzoek

Onderzoek naar de diagnostiek van post-COVID richt zich voornamelijk op het beter herkennen en karakteriseren van post-COVID. Zie voor een gedetailleerd overzicht van internationale en nationale studies op dit gebied bijlage 3 en bijlage 4.

Methode

Voor bovenstaande informatie is gebruikgemaakt van literatuur verzameld op drie manieren:

- Eerder verzamelde literatuur in de periode 2020-2024 ten behoeve van het IVM Coronanieuws en analyses voor het Adviespanel Innovatieve behandelingen COVID-19.
- Aanvullende literatuursearch in november 2024 in PubMed en in grijze literatuur (o.a. website WHO, (inter)nationale richtlijnen en Nederlandse onderzoeksorganisaties).
- Interviews met onderzoekers op het gebied van post-COVID.

Bronnen

- Bosman L, et al. Het Post-COVID-syndroom: hoe definiëren we het en hoe vaak komt het voor? Utrecht: Nivel, 2022. www.nivel.nl/nl/publicatie/het-post-covid-syndroom-hoe-definieren-we-het-en-hoe-vaak-komt-het-voor
- CDC. Clinical Overview of Long COVID. 12 juli 2024. www.cdc.gov/covid/hcp/clinical-overview
- Ely EW, et al. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine Committee on examining the working definition for long Covid. Long Covid defined. N Engl J Med. 2024;391(18):1746-53.
- Fernández-de-Las-Peñas C, et al. Phenotyping Post-COVID Pain as a Nociceptive, Neuropathic, or Nociplastic Pain Condition. Biomedicine. 2022 Oct 13;10(10):2562.
- Gezondheidsraad. Advies Langdurige klachten na COVID-19. 14 februari 2022. www.gezondheidsraad.nl/onderwerpen/zorg/documenten/adviezen/2022/02/14/advies-langdurige-klachten-na-covid-19
- Greenhalgh T, et al. Long COVID: a clinical update. Lancet. 2024;404(10453):707-724.
- Van Der Heide I, et al. Mapping Long COVID across the EU: definitions, guidelines and surveillance systems in EU Member States. Eur J Publ Health 2024;34(Suppl 3):ckae144.501.
- Kisiel MA, et al. Clustering Analysis Identified Three Long COVID Phenotypes and Their Association with General Health Status and Working Ability. J Clin Med. 2023 May 23;12(11):3617.

- NHG. Langdurige klachten na COVID-19. Maart 2022. richtlijnen.nhg.org/standaarden/langdurige-klachten-na-covid-19
- NICE. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. 25 januari 2024. www.nice.org.uk/guidance/ng188
- Pagen DME, et al. Prevalence of long-term symptoms varies when using different post-COVID-19 definitions in positively and negatively tested adults: The PRIME post-COVID study. Open Forum Infect Dis. 2023;10(10):ofad471.
- Stichting Long COVID. Onderzoeksconsortium. Geraadpleegd 11 december 2024. Zie www.stichtinglongcovid.nl/onderzoeksconsortium
- U.S. National Library of Medicine (NLM). Clinicaltrials.gov. Geraadpleegd 17 september 2024. www.clinicaltrials.gov/ct2/home
- WHO. Post COVID-19 condition (Long COVID). 7 December 2022. www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition
- WHO. A clinical case definition for post COVID-19 condition in children and adolescents by expert consensus. 16 Februari 2023. www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-CA-Clinical-case-definition-2023-1
- ZonMw. Projecten (post-)COVID. Geraadpleegd 11 december 2024. Projecten.zonmw.nl

1.2 Wat zijn de potentiële biomarkers voor post-COVID?

Samenvatting

- Er zijn veel biomarkers geïdentificeerd die zijn geassocieerd met post-COVID en mogelijk richtingen kunnen bieden voor diagnostiek en behandeling.
- Het merendeel van de geïdentificeerde biomarkers betreft immunologische biomarkers.
- De bruikbaarheid van de gevonden biomarkers voor diagnostiek en behandeling is nog grotendeels onduidelijk.

Resultaten

Biomarkers

Er zijn veel biomarkers geïdentificeerd die samenhangen met post-COVID en mogelijk richting kunnen geven aan enerzijds diagnostiek en anderzijds behandeling. Een systematische review onderzocht 193 potentiële biomarkers en vond 113 biomarkers die waren geassocieerd met post-COVID. De biomarkers konden worden onderverdeeld in cytokinen/chemokinen, biochemische markers, vasculaire markers, neurologische markers, acute fase eiwitten en overige. Interleukine (IL)-6, C-reefief proteïne (CRP), en tumornecrosefactor (TNF) alfa waren het sterkst geassocieerd (Lai, 2023). Een tweede review onderzocht 24 potentiële biomarkers en vond een significante samenhang tussen post-COVID en CRP, D-dimeer, lactaat dehydrogenase, leukocyten, lymfocyten en IL-6 (Yong, 2023). Een derde scoping review identificeerde 239 potentiële biomarkers, waarbij immuuncellen, immunoglobulinen, cytokinen en andere plasma-eiwitten het belangrijkste waren (Espin, 2023). Een vierde systematische review identificeerde 525 potentiële biomarkers. Drie biomarkers waren geassocieerd met het ontwikkelen van post-COVID en spelen een rol in immunologische en inflammatoire dysfunctie, endothele/vasculaire dysfunctie, en metabole afwijkingen en stollingsafwijkingen (Thomas, 2024). Voor kinderen zijn er geen specifieke diagnostische biomarkers bekend (Toepfner, 2024).

Type biomarkers

Het grootste deel van de onderzochte en potentiële biomarkers betreft immunologische markers. Daarnaast zijn ook andere biomarkers onderzocht. Dit betreft bijvoorbeeld biomarkers voor neurodegeneratie (Bonetto, 2022; de Boni, 2022), biomarkers voor longschade (Portacci, 2022), hematologische biomarkers (Salazar, 2022), cardiale biomarkers (Roca-Fernandez, 2023) en vasculaire markers (Sykes, 2023). Er zijn ook virale biomarkers gevonden (Proal, 2023), deze staan verder beschreven in hoofdstuk 2 pathofysiologie. Ook zijn er modellen ontwikkeld met een combinatie van biomarkers uit verschillende orgaansystemen en celtypen, bedoeld om post-COVID te kunnen diagnosticeren

(Patel, 2023). Op alle gebieden is associatie tussen specifieke biomarkers en post-COVID aangetoond, hoewel er ook studies zijn die geen associaties vinden (Erlandson, 2024). Studies richten zich ook op specifieke biomarkers voor bepaalde 'subtypes' van post-COVID.

Aandachtspunten

De klinische relevantie van de onderzochte biomarkers is nog onduidelijk.

- De interpretatie van de studies naar de biomarkers wordt bemoeilijkt door verschillende definities van post-COVID en de heterogeniteit van de populatie. Bij grootschalig biomarkeronderzoek bestaat het risico dat alle patiënten als een homogene groep worden beschouwd, terwijl er waarschijnlijk verschillende subtypes bestaan.
- De causaliteit is vaak onduidelijk: is de afwijkende biomarker een oorzaak of gevolg van post-COVID? Voor de diagnosestelling maakt dit niet veel uit, maar voor inzicht in de pathofysiologie en behandeling wel.
- Het is grotendeels onduidelijk in hoeverre de biomarkers onderscheidend zijn voor post-COVID ten opzichte van andere aandoeningen.

Lopend onderzoek

Diverse studies naar post-COVID richten zich op het identificeren van onder andere immunologische, cardio-metabole en neurologische biomarkers. Zie voor een gedetailleerd overzicht van internationale en nationale studies op dit gebied bijlage 3 en bijlage 4.

Methode

Voor bovenstaande informatie is gebruikgemaakt van literatuur verzameld op drie manieren:

- Eerder verzamelde literatuur in de periode 2020-2024 ten behoeve van het IVM Coronanieuws en analyses voor het Adviespanel Innovatieve behandelingen COVID-19.
- Aanvullende literatuursearch in november 2024 in PubMed en in grijze literatuur ((inter)nationale richtlijnen en Nederlandse onderzoeksorganisaties).
- Interviews met onderzoekers op het gebied van post-COVID.

Bronnen

- Bonetto V, et al. Markers of blood-brain barrier disruption increase early and persistently in COVID-19 patients with neurological manifestations. *Front Immunol.* 2022 Dec 15;13:1070379.
- De Boni L, et al. No serological evidence for neuronal damage or reactive gliosis in neuro-COVID-19 patients with long-term persistent headache. *Neurol Res Pract.* 2022 Oct 31;4(1):53.

- Erlandson KM, et al. Differentiation of prior SARS-CoV-2 infection and postacute sequelae by standard clinical laboratory measurements in the RECOVER Cohort. *Ann Intern Med*. 2024;177(9):1209-21.
- Espin E, et al. Cellular and molecular biomarkers of long COVID: a scoping review. *EBioMedicine*. 2023 May;91:104552.
- Lai Y, et al. Biomarkers in long COVID-19: A systematic review. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jan 20;10:1085988.
- Patel MA, et al. Organ and cell-specific biomarkers of Long-COVID identified with targeted proteomics and machine learning. *Mol Med*. 2023 Feb 21;29(1):26.
- Portacci A, et al. A glimpse in post-COVID pathophysiology: the role of exhaled breath condensate pH as an early marker of residual alveolar inflammation. *Expert Rev Respir Med*. 2022 Oct;16(10):1093-1099.
- Proal AD, et al. SARS-CoV-2 reservoir in post-acute sequelae of COVID-19 (PASC). *Nat Immunol*. 2023 Oct;24(10):1616-1627.
- Roca-Fernandez A, et al. Cardiac abnormalities in Long COVID 1-year post-SARS-CoV-2 infection. *Open Heart*. 2023 Feb;10(1):e002241.
- Salazar S, et al. Blood group O is associated with post-COVID-19 syndrome in outpatients with a low comorbidity index. *Infect Dis (Lond)*. 2022 Dec;54(12):897-908.
- Stichting Long COVID. Onderzoeksconsortium. Geraadpleegd 11 december 2024. Zie www.stichtinglongcovid.nl/onderzoeksconsortium
- Sykes RA, et al. Vascular mechanisms of post-COVID-19 conditions: rho-kinase is a novel target for therapy. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2023 Apr 5;pvad025.
- Thomas C, et al. Blood biomarkers of long COVID: A systematic review. *Mol Diagn Ther*. 2024;28(5):537-74.
- Toepfner N, et al. Long COVID in pediatrics-epidemiology, diagnosis, and management. *Eur J Pediatr*. 2024;183(4):1543-1553.
- U.S. National Library of Medicine (NLM). Clinicaltrials.gov. Geraadpleegd 17 september 2024. www.clinicaltrials.gov/ct2/home
- Yong S, et al. Inflammatory and vascular biomarkers in post-COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis of over 20 biomarkers. *Rev Med Virol*. 2023 Mar;33(2):e2424.
- ZonMw. Projecten (post-)COVID. Geraadpleegd 11 december 2024. Projecten.zonmw.nl

1.3 Wat zijn de potentiële risicofactoren en risicogroepen voor post-COVID?

Samenvatting

- Vrouwelijk geslacht, ernstigere acute ziekte en eerdere ziekenhuisopname zijn de meest consistente risicofactoren voor post-COVID in observationele studies.
- Hogere leeftijd en bestaande comorbiditeiten lijken ook risicofactoren, al zijn studies hiernaar minder consistent.
- Er is weinig bekend over het verschil in risicofactoren tussen patiënten met en zonder ziekenhuisopname vanwege COVID-19.

Resultaten

Risicofactoren en -groepen

Er zijn diverse systematische reviews en meta-analyses uitgevoerd naar de vraag wat de risicofactoren en -groepen zijn voor post-COVID. Vanaf 2022 zijn acht meta-analyses en systematische reviews gevonden naar risicofactoren en -groepen bij (voornamelijk) volwassenen, gebaseerd op 13 tot 211 studies (zie tabel 1.2). In alle acht onderzoeken komt het vrouwelijke geslacht als een potentiële risicofactor bij post-COVID naar voren (Joli, 2022; Luo, 2024; Maglietta, 2022; Nguyen, 2022; Notarte, 2022; Pillay, 2022; Tsampasian, 2023; Zheng, 2022). Alle studies op één na (Notarte, 2022) vinden ook ernstige acute ziekte of eerdere ziekenhuisopname door COVID-19 als een risicofactor voor post-COVID (Joli, 2022; Luo, 2024; Maglietta, 2022; Nguyen, 2022; Pillay, 2022; Tsampasian, 2023; Zheng, 2022). Vier studies benoemen daarnaast hogere leeftijd (Joli, 2022; Luo, 2024; Nguyen, 2022; Tsampasian, 2023) en vijf comorbiditeiten als risicofactoren (Joli, 2022; Luo, 2024; Nguyen, 2022; Notarte, 2022; Tsampasian, 2023). Opvallend is dat één meta-analyse geen associatie vond tussen oudere leeftijd en post-COVID (Notarte, 2022). Twee studies identificeren ook obesitas (Luo, 2024; Tsampasian, 2023) en één roken als risicofactor (Tsampasian, 2023). Er is nog weinig bekend over hoe de verschillende risicofactoren zich verhouden tot de verschillende fenotypes of uitingsvormen van post-COVID.

Kinderen

Een systematische review en meta-analyse bij kinderen met post-COVID identificeerde leeftijd, allergische rhinitis, obesitas, respiratoire aandoeningen, ziekenhuisopname, ernstige acute COVID-19 en symptomatisch acuut COVID-19 als risicofactoren (matige kwaliteit van bewijs). Vrouwelijk geslacht, astma, comorbiditeiten, hartziekten waren risicofactoren met een lage kwaliteit van bewijs. Aziatische afkomst of zwarte huiskleur was geassocieerd met een lager risico (lage kwaliteit van bewijs) (Rayner, 2023).

Aandachtspunten

De diverse studies zijn vooral uitgevoerd bij patiënten met een ziekenhuisopname vanwege COVID-19. Hierdoor is er sprake van een ondervertegenwoordiging van patiënten met post-COVID na een milde infectie en komt ziekenhuisopname als een consistente risicofactor naar voren in de diverse onderzoeken. Waarschijnlijk betreft dit echter deels een ander beeld en gaat het om patiënten die klachten houden vanwege het doormaken van een ernstige infectie. Post-COVID na milde infectie lijkt zich hiervan te onderscheiden (Al Aly, 2024).

Lopend onderzoek

Diverse studies naar post-COVID richten zich op het identificeren van risicofactoren voor post-COVID. In Nederland worden risicofactoren voor post-COVID onder andere onderzocht in het LongCOVID-onderzoek (RIVM, 2024) P4O2-onderzoek (P4O2, 2023) en Lifelines-onderzoek (UMCG, 2023). Zie voor een gedetailleerd overzicht van internationale en nationale studies op dit gebied bijlage 3 en bijlage 4.

Methode

Voor bovenstaande informatie is gebruikgemaakt van literatuur verzameld op twee manieren:

- Eerder verzamelde literatuur in de periode 2020-2024 ten behoeve van het IVM Coronanieuws en analyses voor het Adviespanel Innovatieve behandelingen COVID-19.
- Aanvullende literatuursearch in november 2024 in PubMed en in grijze literatuur ((inter)nationale richtlijnen en Nederlandse onderzoeksorganisaties).
- Interviews met onderzoekers op het gebied van post-COVID.

Bronnen

- Al-Aly Z, et al. Long COVID science, research and policy. *Nat Med*. 2024 Aug;30(8):2148-2164.
- Joli J, Buck P, Zipfel S, Stengel A. Post-COVID-19 fatigue: A systematic review. *Front Psychiatry*. 2022;13:947973.
- Lifelines/UMCG. Long COVID. Geraadpleegd 14 juli 2023. Zie www.lifelines.nl/deelnemers/onderzoek/long-covid
- Luo D, et al. Prevalence and risk factors for persistent symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2024;30(3):328-335.
- Maglietta G, Diodati F, Puntoni M et al. Prognostic Factors for Post-COVID-19 Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(6):1541.
- Nguyen NN, Hoang VT, Dao TL, Dudouet P, Eldin C, Gautret P. Clinical patterns of somatic symptoms in patients suffering from post-acute long COVID: a systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2022;41(4):515-545.

- Notarte KI, de Oliveira MHS, Peligro PJ et al. Age, Sex and Previous Comorbidities as Risk Factors Not Associated with SARS-CoV-2 Infection for Long COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(24):7314.
- P4O2. Precision Medicine for more Oxygen - P4O2. Geraadpleegd 14 juli 2023. Zie www.p4o2.org
- Pillay J, Rahman S, Guitard S, Wingert A, Hartling L. Risk factors and preventive interventions for post Covid-19 condition: systematic review. *Emerg Microbes Infect*. 2022;11(1):2762-2780.
- Rayner DG, et al. Risk factors for long COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *World J Pediatr*. 2024;20(2):133-142.
- RIVM. LongCOVID-onderzoek. Geraadpleegd 29 november 2024. Zie www.longcovid.rivm.nl
- Stichting Long COVID. Onderzoeksconsortium. Geraadpleegd 11 december 2024. Zie www.stichtinglongcovid.nl/onderzoeksconsortium
- Tsampasian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R, et al. Risk Factors Associated With Post-COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2023;183(6):566-580.
- U.S. National Library of Medicine (NLM). Clinicaltrials.gov. Geraadpleegd 17 september 2024. www.clinicaltrials.gov/ct2/home
- Zheng B, Daines L, Han Q, et al. Prevalence, risk factors and treatments for post-COVID-19 breathlessness: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2022;31(166):220071.
- ZonMw. Projecten (post-)COVID. Geraadpleegd 11 december 2024. Projecten.zonmw.nl

Tabel 1.2 Systematische reviews en meta-analyses (publicatiedatum studies vanaf 2022)

Study	Study design	Research question	Inclusion criteria	Search	Studies (n)	Patients (n)	Risk factors post-COVID
<u>Joli, 2022</u>	Systematic review	To describe symptoms, etiology, possible risk factors related to post-COVID-19 fatigue and the therapeutic approaches used for the treatment of post-COVID-19 fatigue.	Original studies focusing on patients with post-COVID-19 fatigue were eligible for inclusion. Included were studies which focused on an adult population (older than 18).	Searched on 14 April 2022	20	5.629	old age, female sex, severe clinical status in the acute phase of infection, a high number of comorbidities, and a prediagnosis of depression/anxiety
<u>Luo, 2024</u>	Systematic review, meta-analysis	To estimate the prevalence and risk factors for persistent symptoms after COVID-19.	Studies that reported the prevalence and risk factors for persistent symptoms after COVID-19.	December 2019 to January 2023	211	13.368.074	female gender, advanced age, severe illness during the acute phase of COVID-19, multiple comorbidities, an extended duration of hospital stay, and a high body mass index
<u>Maglietta, 2022</u>	Systematic review, meta-analysis	To identify factors present during COVID-19 hospitalization associated with an increased risk of exhibiting new or persisting symptoms (Post-COVID-19 Syndrome, PCS).	Studies had to investigate prognostic factors for PCS in consecutive samples of adult patients, reporting at least one individual prospective follow-up at 12 weeks or later.	Searched on 30 September 2021	13	13.340	female sex and acute disease severity
<u>Nguven, 2022</u>	Systematic review	To describe the burden of the long-term persistence of clinical symptoms in COVID-19 patients.	Only articles written in English, with three criteria: (1) patients with a reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) confirmed COVID-19 infection (studies with only serology-based diagnosis of COVID-19 were excluded from this review), (2) the reported prevalence of the persistence of clinical symptoms in COVID-19 patients after at least 4 weeks of follow-up post-onset, and (3) reporting on somatic clinical symptoms.	Searched on 23 January 2022	37	9.677	female, being older, having comorbidities and severity at the acute phase of the disease

Vervolg tabel 1.2 Systematische reviews en meta-analyses (publicatiedatum studies vanaf 2022)

Study	Study design	Research question	Inclusion criteria	Search	Studies (n)	Patients (n)	Risk factors post-COVID
Notarte, 2022	Systematic review, meta-analysis	To identify risk factors not associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection, but rather potentially predictive of the development of long COVID-19.	Population: Adults (>18 years) infected by SARS-CoV-2 and diagnosed with real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) assay. Subjects could have been hospitalized or not by SARS-CoV-2 acute infection.	Up to 15 September 2022	38	?	female sex, comorbidities such as pulmonary disease, diabetes, obesity, and organ transplantation
Pillay, 2022	Systematic review, meta-analysis	To examine pre-existing and clinical risk factors for post Covid-19 condition (≥ 12 weeks after onset), and interventions during acute and post-acute phases of illness that could potentially prevent post Covid-19 condition.	KQ1: People of any age in the general population (with/without previous Covid-19) or those with Covid-19. KQ2: People of any age in the acute (0–4 weeks since a positive test/symptom onset) or the post-acute (4–8 weeks) phase of Covid-19; studies could have $\leq 20\%$ of participants at 9–12 weeks post-Covid.	January 2021 (KQ1) and June 2020 (KQ2) to 12 August 2021 (KQ1) and 28 July 2021 (KQ2)	17	Median of 540/study	female sex, severe or critical acute-phase Covid-19 severity, hospitalization
Ravner, 2024	Systematic review, meta-analysis	To summarize the risk factors for long COVID in the pediatric population.	Observational studies reporting on risk factors for long COVID or persistent symptoms those were present 12 or more weeks post-infection using multivariable regression analyses.	January 2020 to May 2023	16	46.262	age (per 2-year increase), allergic rhinitis, obesity, previous respiratory diseases, hospitalization, severe acute COVID-19, and symptomatic acute COVID-19 are probably associated with an increased risk of long COVID female sex, asthma, comorbidity, and heart diseases may be associated with an increased risk of long COVID Asian and Black races may be associated with a decreased risk of long COVID
Tsampasian, 2023	Systematic review, meta-analysis	To evaluate the demographic characteristics and comorbidities that have been found to be associated with an increased risk of developing PCC.	All published studies that investigated the risk factors and/or predictors of PCC in adult (≥ 18 years) patients.	Up to 5 December 2022	41	860.783	female sex, age, high BMI, smoking, presence of comorbidities and previous hospitalization or ICU admission

Vervolg tabel 1.2 Systematische reviews en meta-analyses (publicatiedatum studies vanaf 2022)

Study	Study design	Research question	Inclusion criteria	Search	Studies (n)	Patients (n)	Risk factors post-COVID
Zheng, 2022	Systematic review, meta-analysis	To comprehensively evaluate the prevalence of post-COVID breathlessness across different populations, using differing criteria and methodological approaches, and investigate changes in prevalence over time. We also synthesised data from studies that examined risk factors, mechanisms and potential interventions for post-COVID breathlessness to inform strategies for prevention and clinical management of post-COVID breathlessness.	Studies with a mean/median follow-up time of >28 days after acute COVID-19 infection, symptom onset, initial COVID-19 diagnosis/positive test, or hospital discharge, depending on the follow-up time information provided by individual studies.	1 January 2020 to 1 November 2021	119	42,872	severe/critical acute infection, those who were hospitalised and females, less likely to be reported by patients in Asia than those in Europe or North America



2. Pathofysiologie

2.1 Wat zijn de belangrijkste pathofysiologische hypothesen voor post-COVID?

Samenvatting

- De exacte pathofysiologie van post-COVID is onbekend. Hoogstwaarschijnlijk spelen diverse processen een rol en ligt er niet één enkelvoudig pathofysiologische mechanisme ten grondslag aan de heterogeniteit van klachten.
- Oorzaak en gevolg in het ontstaan van post-COVID is onduidelijk, evenals de samenhang met verschillende fenotypen. Het immuunsysteem lijkt in alle hypothesen een centrale rol te spelen.
- De meest onderzochte hypothesen houden verband met virale oorzaken (aanhoudende viruspersistentie en reactivatie van pathogenen), inflammatie en disregulatie van het immuunsysteem, endotheelschade en trombose. De precieze samenhang tussen deze hypothesen is onbekend.

Resultaten

Hypothesen

De precieze pathofysiologie van post-COVID is onbekend. Het brede scala aan klachten en aangedane orgaansystemen maakt het aanwijzen van een oorzaak complex. Biomedisch onderzoek heeft meerdere aanwijzingen opgeleverd voor betrokken pathofysiologische mechanismen. Deels borduurt dit ook voort op bevindingen bij (andere) postinfectieuze aandoeningen (Castanares-Zapatero, 2022; Davis, 2023; Greenhalgh, 2024; Su, 2023).

Diverse onderzoeken geven inzicht in mogelijke onderliggende mechanismen bij het ontstaan van post-COVID. De meest genoemde - deels overlappende - hypothesen zijn:

- virale oorzaken, waaronder aanhoudende viruspersistentie en/of reactivatie van onderliggende pathogenen
- disregulatie van het immuunsysteem
- endotheelschade en trombose (Greenhalgh, 2024)

De hypothesen zijn niet los van elkaar te zien en het onderscheid tussen oorzaak en gevolg is nog niet duidelijk. Viruspersistentie kan bijvoorbeeld leiden tot disregulatie van het immuunsysteem, wat weer kan leiden tot afwijkingen in het endotheel met stollingsactivatie als gevolg. In bijna alle hypothesen is een centrale plek weggelegd voor (ontregelingen in) het immuunsysteem, dat aanleiding geeft tot afwijkingen en klachten in diverse andere systemen. De precieze rol en samenhang tussen de verschillende hypothesen is onduidelijk. Ook is onvoldoende bekend in hoeverre verschillende pathofysiologische

mechanismen zich relateren tot verschillende uitingsvormen/fenotypen van post-COVID en of deze vergelijkbaar zijn tussen volwassenen en kinderen (Castanares-Zapatero, 2022; Davis, 2023; Greenhalgh, 2024).

Virale oorzaken

Aanhoudende viruspersistentie

Een hypothese is dat SARS-CoV-2 zich kan verbergen en in stand houden in diverse weefsels als gevolg van een ineffectieve immuunrespons (Greenhalgh, 2024). Ook modulatie van de transcriptie van de gastheer en/of verspreiding via celfusie speelt mogelijk een rol bij aanhoudende viruspersistentie (Su, 2023).

De persisterende aanwezigheid van SARS-CoV-2 (virale eiwitten en/of RNA) na een acute SARS-CoV-2-infectie is geobserveerd tot meer dan een jaar na de infectie in verschillende orgaansystemen, weefsels en lichaamssappen, waaronder het cardiovasculaire en renale systeem, gastro-intestinaal traject, spieren, hersenen en lymfeknopen (Buonsenso, 2024; Ceulemans, 2021; Chen, 2023; Cheung, 2022; Gaebler, 2021; Goh, 2022; Han, 2021; Li, 2020; Mantovani, 2022; Menuchin-Lasowski, 2022; Natarajan, 2022; Stein, 2022; Su, 2023; Tejerina, 2022; Zollner, 2022; Zuo, 2024). Ook bij kinderen is virale persistentie aangetoond in diverse weefsels (Johnston, 2023). Autopsies van overleden COVID-19 patiënten hebben aangetoond dat viraal RNA zich tot 7 maanden na een acute infectie kan repliceren (Stein, 2022).

Een reservoir aan SARS-CoV-2 zou een trigger kunnen vormen voor een aanhoudende immuunrespons met weefschade tot gevolg (Merad, 2022; Su, 2023). De relatie met klachten is echter niet volledig duidelijk, omdat ook onafhankelijk van de post-COVID-status persisterende virusresten worden gevonden (Cheung, 2022; Gaebler, 2021).

Indien aanhoudende viruspersistentie inderdaad een belangrijke rol speelt bij de pathofysiologie van post-COVID, is de verwachting dat vaccinatie, virusremmers en nieuwe infecties het beloop van post-COVID kunnen beïnvloeden. Virusremmers (nirmatrelvir/ritonavir) en vaccinatie lijken echter geen sterk effect te hebben op de vermindering van bestaande klachten (Ceban, 2023; Geng, 2024; Watanabe, 2023). Dit kan echter ook veroorzaakt worden door een beperkte behandelduur en/of beperkte diffusie van de virusremmers in het weefselreservoir waar het virus zich bevindt (Greenhalgh, 2024; Su, 2023).

Reactivatie pathogenen

Er zijn aanwijzingen dat bij post-COVID reactivatie plaatsvindt van onderliggende pathogenen, waaronder herpesvirussen zoals het Epstein-Barr-virus (EBV) en humaan herpesvirus type 6 (HHV-6)

(Greenhalgh, 2024; Su, 2023). Reactivatie van EBV is aangetoond bij patiënten met symptomatische post-COVID (Gold 2021), met een verband tussen reactivatie en symptomen (Su, 2022). De reactivatie is mogelijk het gevolg van disregulatie van het immuunsysteem, waarbij aanvankelijke overactivatie mogelijk gevolgd kan worden door uitputting (Peluso, 2021; Zubchenko, 2022).

Immuunsysteem disregulatie

De tweede hypothese gaat uit van ontregeling van het immuunsysteem. Er zijn diverse afwijkende immuunreacties aangetoond bij post-COVID. Immuundisregulatie is beschreven, waaronder een tekort aan T-cellen, minder CD4⁺ en CD8⁺ effector geheugencellen en verhoogde PD1-expressie op het centrale geheugen 13 maanden na infectie (Glynn, 2022; Klein, 2023). Ook zijn er aanwijzingen voor een overactief aangeboren immuunsysteem met een gebrek aan naïeve T- en B-cellen, verhoogde expressie van type I en type II interferonen (IFN β en IFN λ 1) gedurende 8 maanden (Phetsouphanh, 2022). Maar ook verhoogde expressie van cytokinen (IL-1 β , IL-6, TNF en IP10) is beschreven (Peluso, 2021; Zubchenko, 2022).

Zowel een verhoogde immuunrespons (bijvoorbeeld als reactie op een verhoogde viral load) als een insufficiënte immuunrespons (met onvoldoende klaring van het virus) in het acute stadium van een COVID-19-infectie zijn beschreven in relatie tot post-COVID (Davis, 2023; Hackenbruch, 2023; Santa Cruz, 2023; Spatola, 2023). Onvoldoende antistofvorming en andere insufficiënte immuunreacties ten tijde van een acute infectie zouden ook ten grondslag kunnen liggen aan onvoldoende klaring van het virus (Augustin, 2021; García-Abellán, 2021; Su, 2022; Talla, 2021). Zo zijn klachten van post-COVID 6-7 maanden na de infectie in verband gebracht met verminderde antistofvorming tegen SARS-CoV-2 ten tijde van een acute COVID-19-infectie. Dit gold zowel voor patiënten met en zonder ziekenhuisopname ten tijde van de acute COVID-19 infectie (García-Abellán, 2021).

Disregulatie van het immuunsysteem kan leiden tot weefselschade en klachten. Disregulatie kan echter ook samenhangen met auto-immuniteit, wat ook weer leidt tot verdere pathologie. Er zijn aanwijzingen voor de vorming van autoantistoffen bij post-COVID, waaronder autoantistoffen tegen de ACE2-receptor, β_2 -adrenoceptor, muscarine M2-receptor, angiotensine II AT₁-receptor en de angiotensine 1-7 MAS-receptor. Maar ook autoantistoffen tegen weefsel (o.a. bindweefsel, vasculair endotheel, stollingsfactoren en bloedplaatjes), orgaansystemen (longen, centraal zenuwstelsel, huid en gastro-intestinaal stelsel) en immuunmodulerende eiwitten (cytokinen, complementfactoren, celoppervlakte-eiwitten) zijn beschreven (Arthur, 2021; Rojas, 2022; Wang, 2021). Autoantistoffen tegen IFN α 2 zijn geassocieerd met respiratoire symptomen (Su, 2022).

Endotheelschade en trombose

Een andere hypothese voor de pathofysiologie van post-COVID zet inflammatie van het endotheel - gepaard gaand met trombose/microstolsels centraal (Greenhalgh, 2024; Su, 2023). Endothele dysfunctie, vorming van microstolsels en een verhoogd risico op hart- en vaatziekten tot een jaar na een COVID-19-infectie zijn beschreven (Charfeddine, 2021; Haffke, 2022; Pretorius, 2021; Xie, 2022). SARS-CoV-2 kan endotheelcellen infecteren (via de ACE2-receptor op endotheelcellen) en daarmee mogelijk een systemische endothelitis veroorzaken (Charfeddine, 2021; Haffke, 2022). Chronische inflammatie zou kunnen leiden tot endotheelschade, hypercoagulabiliteit, vorming van microstolsels en geactiveerde bloedplaatjes die ten grondslag kunnen liggen aan de post-COVID-klachten (Pretorius, 2021). Bij kinderen met post-COVID zijn in één studie verhoogde D-dimeer spiegels gevonden in vergelijking met gezonde controles, maar het totale stollingsprofiel was grotendeels vergelijkbaar (Johnston, 2023).

Overige hypothesen

Naast de drie genoemde belangrijkste hypothesen zijn er nog vele andere processen beschreven die waarschijnlijk samenhangen met de pathofysiologie van post-COVID. Deze effecten zijn minder goed beschreven en onderzocht en lijken vooralsnog eerder secundair te zijn aan bovenstaande hypothesen dan zelf de primaire oorzaak van post-COVID te vormen (Greenhalgh, 2024).

Onderzoeken suggereren onder andere een rol voor:

- **Autonome disregulatie.**
Klachten van autonome dysfunctie komen voor bij diverse postinfectieuze ziektebeelden, zoals hiv, Epstein Barr, ME/CVS, hepatitis C en post-COVID. Diverse klachten van post-COVID (palpaties, vermoeidheid, orthostatische intolerantie, hersenmist, duizeligheid, misselijkheid, hyperhidrosis en syncope) zouden verklaard kunnen worden door maladaptatie van het autonome zenuwstelsel als gevolg van de infectie. Zo wordt Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS) veelvuldig beschreven in patiënten met post-COVID (Asarcikli, 2022; Novak, 2022; Papadopoulou, 2022). Hoewel het exacte mechanisme onduidelijk is, zou dit een direct gevolg van het virus op het autonome zenuwstelsel kunnen zijn of een gevolg van postinfectieuze immuungemedieerde processen. Onder andere neuro-inflammatie, schade aan bloedvaten door coagulopathie, autoantistoffen tegen de β_2 -adrenoceptor en muscarine M2-receptor zouden hier een rol in kunnen spelen (Davis, 2023).
- **Mitochondriële afwijkingen.**
Infectie met SARS-CoV-2 kan invloed hebben op de mitochondriën. Ernstige infecties kunnen de mitochondriën veranderen, leidend

tot oxidatieve stress. Dit kan uiteindelijk verlies van mitochondriële functie en celdood veroorzaken. Virale eiwitten kunnen daarnaast binden aan mitochondriale complexen, leidend tot verlies van functie en een immuunreactie. De mitochondriële dysfunctie zou zich voornamelijk uiten in chronische vermoeidheid, zoals ook beschreven bij ME/CVS (Chen 2023; Finnigan, 2023). SARS-CoV-2 infectie beïnvloedt de transcriptie van genen betrokken bij de mitochondriële functie en kan - ook na herstel van een acute infectie - mitochondriële functie beperken (Guarnieri; 2023).

- **Dysbiose.**

Veranderingen in de darmflora zouden een rol kunnen spelen in de pathofysiologie van post-COVID (Greenhalgh, 2024; Su, 2023). Een afwijkend microbioom in feces en darmen is aangetoond bij ziekenhuisopname vanwege COVID-19 en in de maanden daarna (Vestad, 2022; Zuo, 2020). Specifieke veranderingen in de darmflora waren ook geassocieerd met post-COVID-klachten, waaronder respiratoire en neurologische klachten (Liu, 2022; Yeoh, 2021). Daarnaast beschrijft een onderzoek (persistentie van) SARS-CoV-2-RNA in feces van patiënten met COVID-19 (Natarajan, 2022). Het overdragen van darmbacteriën van muizen met post-COVID naar gezonde muizen veroorzaakte cognitieve klachten en verminderde afweer in de longen (Mendes de Almeida, 2022). Dysbiose kan een logisch gevolg zijn van virale persistentie en/of disregulatie van het immuunsysteem en lijkt daarmee eerder een secundair gevolg van andere processen dan een primaire oorzaak van post-COVID (Greenhalgh, 2024).

- **Disregulatie neurologische signalering.**

Post-COVID gaat gepaard met diverse cognitieve en neurologische symptomen. Mogelijk dat SARS-CoV-2 een direct effect heeft op het neurologische systeem, bijvoorbeeld als gevolg van neuro-inflammatie (Ong, 2023). Post-COVID is ook geassocieerd met verlaagde serotoninespiegels, wat eveneens kan samenhangen met neurocognitieve klachten (Wong, 2023). Systemische inflammatie en disfunctie van de bloedhersenbarrière (mogelijk ook weer gerelateerd aan de hypothese endotheelschade) zijn ook geassocieerd met cognitieve symptomen van post-COVID (Greene, 2024).

- **Afwijkingen in skeletspieren.**

Ook (neuro)musculaire processen als mogelijke oorzaak van post-COVID worden onderzocht. In spierweefsel van post-COVID-patiënten zijn afwijkingen aangetoond ten opzichte van gezonde controles, waaronder spierschade, metabole afwijkingen en microstolsels. De oorzaak hiervan is onbekend. Mogelijk dat infiltratie van immuuncellen een rol speelt (Agergaard, 2023; Appelman, 2024; Enax-Krumova, 2023; Piotrowicz, 2021; Pires, 2022).

- Misfolding als gevolg van virale eiwitten.
Virale eiwitten kunnen geassocieerd zijn met amyloïdvorming en neurodegeneratie (Hammarström, 2023). Ook SARS-CoV-2 eiwitten lijken de potentie te hebben tot amyloïdvorming (Nyström, 2022). Mogelijk dat dit mechanisme ook een rol speelt bij post-COVID, al is nog niet precies duidelijk hoe (Greenhalgh, 2024).
- Verstoorde endocriene functie.
Bij post-COVID zijn ook hormonale afwijkingen aangetoond, zoals lagere cortisolspiegels (Klein, 2023). SARS-CoV-2 kan ook direct effect hebben op de hypofyse en zodoende de productie van hormonen als adrenocorticotroop hormoon (ACTH) en groeihormonen beïnvloeden (Taieb, 2024).

Lopend onderzoek

Diverse studies naar post-COVID richten zich op de pathofysiologie van post-COVID, waarbij de meeste onderzoeken zich focussen op bovengenoemde hypothesen. Nederlands onderzoek richt zich onder andere op de rol van neuro-inflammatie, IDO2-kynurenine pad, autoantistoffen, trombo-inflammatie en microstolsels. Zie voor een gedetailleerd overzicht van internationale en nationale studies op dit gebied bijlage 3 en bijlage 4.

Methode

Voor bovenstaande informatie is gebruikgemaakt van literatuur verzameld op drie manieren:

- Eerder verzamelde literatuur in de periode 2020-2024 ten behoeve van (o.a.) het post-COVID journaal, de eerste kennisagenda, analyses voor het Adviespanel Innovatieve behandelingen COVID-19 en activiteiten binnen het Post-COVID Netwerk Nederland.
- Aanvullende literatuursearch in oktober 2024 in PubMed. Twee systematische reviews (Greenhalgh, 2024; Su, 2023) zijn als uitgangspunt genomen voor dit hoofdstuk, aangevuld met overige literatuur.
- Interviews met onderzoekers op het gebied van post-COVID.

Bronnen

- Agergaard J, et al. Myopathy as a cause of Long COVID fatigue: Evidence from quantitative and single fiber EMG and muscle histopathology. Clin Neurophysiol. 2023 Apr;148:65-75.
- Appelman B, et al. Muscle abnormalities worsen after post-exertional malaise in long COVID. Nat Commun. 2024;15(1):17.
- Arthur JM, et al. Development of ACE2 autoantibodies after SARS-CoV-2 infection. PLoS One. 2021 Sep 3;16(9):e0257016.
- Asarcikli LD, et al. Heart rate variability and cardiac autonomic functions in post-COVID period. J Interv Card Electrophysiol. 2022 Apr;63(3):715-721.

- Augustin M, et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. 2021 Jul;6:100122.
- Buonsenso D, et al. Long COVID and SARS-CoV-2 persistence: new answers, more questions. *Lancet Infect Dis*. 2024;24(8):796-798.
- Castanares-Zapatero D, et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Ann Med*. 2022 Dec;54(1):1473-1487.
- Ceban F, et al. COVID-19 vaccination for the prevention and treatment of long COVID: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2023 Jul;111:211-229.
- Ceulemans LJ, et al. Persistence of SARS-CoV-2 RNA in lung tissue after mild COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2021 Aug;9(8):e78-e79.
- Charfeddine S, et al. Long COVID 19 Syndrome: Is It Related to Microcirculation and Endothelial Dysfunction? Insights From TUN-EndCOV Study. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Nov 30;8:745758.
- Chen B, et al. Viral persistence, reactivation, and mechanisms of long COVID. *eLife* 2023; 12: e86015.
- Chen T, et al. Possible Pathogenesis and Prevention of Long COVID: SARS-CoV-2-Induced Mitochondrial Disorder. *Int J Mol Sci*. 2023 Apr 28;24(9):8034.
- Cheung CCL, et al. Residual SARS-CoV-2 viral antigens detected in GI and hepatic tissues from five recovered patients with COVID-19. *Gut*. 2022 Jan;71(1):226-229.
- Davis HE, et al. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023 Mar;21(3):133-146.
- Enax-Krumova E, et al. Quantitative muscle magnetic resonance imaging depicts microstructural abnormalities but no signs of inflammation or dystrophy in post-COVID-19 condition. *Eur J Neurol*. 2023 Apr;30(4):970-981.
- Finnigan LEM, et al. Efficacy and tolerability of an endogenous metabolic modulator (AXA1125) in fatigue-predominant long COVID: a single-centre, double-blind, randomised controlled phase 2a pilot study. *eClinicalMedicine* 2023;59: 101946.
- Gaebler C, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature*. 2021 Mar;591(7851):639-644.
- García-Abellán J, et al. Antibody Response to SARS-CoV-2 is Associated with Long-term Clinical Outcome in Patients with COVID-19: a Longitudinal Study. *J Clin Immunol*. 2021 Oct;41(7):1490-1501.
- Geng LN, et al. Nirmatrelvir-Ritonavir and Symptoms in Adults With Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: The STOP-PASC Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2024;184(9):1024-1034.
- Glynne P, et al. Long COVID following mild SARS-CoV-2 infection: characteristic T cell alterations and response to antihistamines. *J Investig Med*. 2022 Jan;70(1):61-67.

- Goh D, et al. Case report: Persistence of residual antigen and RNA of the SARS-CoV-2 virus in tissues of two patients with long COVID. *Front Immunol.* 2022 Sep 5;13:939989.
- Gold JE, et al. Investigation of Long COVID Prevalence and Its Relationship to Epstein-Barr Virus Reactivation. *Pathogens.* 2021 Jun 17;10(6):763.
- Greene C, et al. Blood-brain barrier disruption and sustained systemic inflammation in individuals with long COVID-associated cognitive impairment. *Nat Neurosci* 2024; 27: 421–32.
- Greenhalgh T, et al. Long COVID: a clinical update. *Lancet.* 2024;404(10453):707-724.
- Guarnieri JW, et al. Core mitochondrial genes are down-regulated during SARS-CoV-2 infection of rodent and human hosts. *Science Translational Medicine* 2023; 15: eabq1533.
- Hackenbruch C, et al. Elevated SARS-CoV-2-Specific Antibody Levels in Patients with Post-COVID Syndrome. *Viruses.* 2023 Mar 8;15(3):701.
- Haffke M, et al. Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med.* 2022 Mar 22;20(1):138.
- Hammarström P, et al. Viruses and amyloids—a vicious liaison. *Prion* 2023; 17: 82–104.
- Han Y, et al. Neuropsychiatric manifestations of COVID-19, potential neurotropic mechanisms, and therapeutic interventions. *Transl Psychiatry.* 2021;11:499.
- Johnston R, et al. A review of post COVID syndrome pathophysiology, clinical presentation and management in children and young people. *Paediatr Respir Rev.* 2024:S1526-0542(24)00003-4.
- Klein J, et al. Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling. *Nature* 2023; 623: 139–48.
- Li Q, et al. Prolonged shedding of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in patients with COVID-19. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:2571–7.
- Liu Q, et al. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome. *Gut.* 2022 Mar;71(3):544–552.
- Mantovani A, et al. Long Covid: where we stand and challenges ahead. *Cell Death Differ.* 2022;29:1891–1900.
- Mendes de Almeida V, et al. Gut microbiota from patients with mild COVID-19 cause alterations in mice that resemble post-COVID syndrome. *Gut Microbes.* 2023;15(2):2249146.
- Menuchin-Lasowski Y, et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in photoreceptor and retinal ganglion cells of human retinal organoids. *Stem Cell Reports.* 2022 Apr 12;17(4):789–803.
- Merad M, et al. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science.* 2022;375:1122.

- Natarajan A, et al. Gastrointestinal symptoms and fecal shedding of SARS-CoV-2 RNA suggest prolonged gastrointestinal infection. *Med.* 2022 Jun 10;3(6):371-387.e9.
- Novak P, et al. Multisystem Involvement in Post-Acute Sequelae of Coronavirus Disease 19. *Ann Neurol.* 2022 Mar;91(3):367-379.
- Nyström S, et al. Amyloidogenesis of SARS-CoV-2 spike protein. *J Am Chem Soc* 2022; 144: 8945-50.
- Ong IZ, et al. Mechanisms, effects, and management of neurological complications of post-acute sequelae of COVID-19 (NC-PASC). *Biomedicines* 2023; 11: 377.
- Papadopoulou M, et al. Autonomic dysfunction in long-COVID syndrome: a neurophysiological and neurosonology study. *J Neurol.* 2022 Sep;269(9):4611-4612.
- Peluso MJ, et al. Markers of Immune Activation and Inflammation in Individuals With Postacute Sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *J Infect Dis.* 2021 Dec 1;224(11):1839-1848.
- Phetsouphanh C, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol.* 2022 Feb;23(2):210-216.
- Piotrowicz K, et al. Post-COVID-19 acute sarcopenia: physiopathology and management. *Aging Clin Exp Res.* 2021 Oct;33(10):2887-2898.
- Pires RE, et al. What Do We Need to Know About Musculoskeletal Manifestations of COVID-19?: A Systematic Review. *JBJS Rev.* 2022 Jun 3;10(6).
- Pretorius E, et al. Persistent clotting protein pathology in Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin. *Cardiovasc Diabetol.* 2021 Aug 23;20(1):172.
- Rojas M, et al. Autoimmunity is a hallmark of post-COVID syndrome. *J Transl Med.* 2022 Mar 16;20(1):129.
- Santa Cruz A, et al. Post-acute sequelae of COVID-19 is characterized by diminished peripheral CD8+ β 7 integrin+ T cells and anti-SARS-CoV-2 IgA response. *Nat Commun.* 2023 Mar 30;14(1):1772.
- Spatola M, et al. Neurologic sequelae of COVID-19 are determined by immunologic imprinting from previous coronaviruses. *Brain.* 2023 May 10;awad155.
- Stein SR, et al. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy. *Nature.* 2022 Dec;612(7941):758-763.
- Stichting Long COVID. Onderzoeksconsortium. Geraadpleegd 11 december 2024. Zie www.stichtinglongcovid.nl/onderzoeksconsortium
- Su S, et al. Epidemiology, clinical presentation, pathophysiology, and management of long COVID: an update. *Mol Psychiatry.* 2023;28(10):4056-4069.

- Su Y, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell*. 2022 Mar 3;185(5):881-895.e20.
- Taieb A, et al. The Growing Understanding of the Pituitary Implication in the Pathogenesis of Long COVID-19 Syndrome: A Narrative Review. *Adv Respir Med*. 2024;92(1):96-109.
- Talla A, et al. Longitudinal immune dynamics of mild COVID-19 define signatures of recovery and persistence. *BioRxiv*. 19 Augustus 2021 (preprint).
- Tejerina F, et al. Post-COVID-19 syndrome. SARS-CoV-2 RNA detection in plasma, stool, and urine in patients with persistent symptoms after COVID-19. *BMC Infect Dis*. 2022 Mar 3;22(1):211.
- U.S. National Library of Medicine (NLM). Clinicaltrials.gov. Geraadpleegd 17 september 2024. www.clinicaltrials.gov/ct2/home
- Vestad B, et al. Respiratory dysfunction three months after severe COVID-19 is associated with gut microbiota alterations. *J Intern Med*. 2022;291:801-12.
- Wang EY, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature*. 2021 Jul;595(7866):283-288.
- Watanabe A, et al. Protective effect of COVID-19 vaccination against long COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2023;41(11):1783-1790.
- Wong AC, et al. Serotonin reduction in post-acute sequelae of viral infection. *Cell* 2023; 186: 4851-4867.
- Xie Y, et al. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022 Mar;28(3):583-590.
- Yeo YK, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021 Apr;70(4):698-706.
- Zollner A, et al. Postacute COVID-19 is Characterized by Gut Viral Antigen Persistence in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2022 Aug;163(2):495-506.e8.
- ZonMw. Projecten (post-)COVID. Geraadpleegd 11 december 2024. Projecten.zonmw.nl.
- Zubchenko S, et al. Herpesvirus infections and post-COVID-19 manifestations: a pilot observational study. *Rheumatol Int*. 2022 Sep;42(9):1523-1530.
- Zuo T, et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology*. 2020;159:944-55. e948.



3. Symptomen

3.1 Wat zijn de symptomen bij post-COVID?

Samenvatting

- Post-COVID is een heterogeen ziektebeeld met een veelheid aan symptomen en symptoomclusters.
- Patiënten met post-COVID rapporteren in een vragenlijstonderzoek gemiddeld 55,9 symptomen die 9,1 orgaansystemen aandoen.

Resultaten

Symptomen

Post-COVID is een heterogeen ziektebeeld met een veelheid aan symptomen en symptoomclusters. Symptomen kunnen over de tijd persisteren, aanvalsgewijs optreden en verergeren of verminderen over de tijd of afhankelijk van inspanning (NHG, 2022). Meer dan 200 verschillende symptomen met impact op diverse orgaansystemen, zoals het respiratoire, cardiovasculaire en neuromusculaire systeem, zijn beschreven. De symptomen kunnen verschillen in type, aantal, ernst en intensiteit (Davis, 2023, Su, 2023). In 2021 is via vragenlijstonderzoek onderzoek gedaan naar de symptomen die patiënten met post-COVID ervaren. In dit onderzoek bij 3.762 patiënten uit 56 landen rapporteren patiënten gemiddeld 55,9 symptomen die 9,1 orgaansystemen aandoen. De meest voorkomende symptomen na zes maanden waren uitputtende vermoeidheid, post-exertionele malaise (PEM) en cognitieve dysfunctie (Davis, 2021). Een recenter review maakt op basis van diverse meta-analyses onderscheid in respiratoire, cardiovasculaire, musculoskeletale, gastro-intestinale, endocriene, neurologische, mentale en overige symptomen bij post-COVID (Su, 2023). Hieronder volgt een korte beschrijving van de symptomen, daarbij aangemerkt dat dit overzicht niet uitputtend is, gezien de veelheid aan diverse klachten. Het onderscheid op orgaan-/systeemniveau is daarnaast ook enigszins arbitrair, omdat vaak niet duidelijk is waar een symptoom precies uit voortkomt.

Respiratoir

Respiratoire symptomen komen vaak voor bij post-COVID. Diverse onderzoeken tonen afwijkingen aan op longfunctie en andere respiratoire parameters bij post-COVID. De meest gerapporteerde klachten op respiratoir gebied zijn kortademigheid (24,0-25,0%), hoest (12,0-13,3%), rinorroe (7,4%), sputum (7,1%) en zere keel (4,4%) (Su, 2023).

Cardiovasculair

Op cardiovasculair gebied zijn pijn op de borst (10,1%) en palpaties (4,4-9,9%) de meest voorkomende symptomen. Een onderzoek met

MRI-scans toonde cardiale schade aan bij 60% van de patiënten met post-COVID, waaronder voortdurende myocardiale inflammatie, verminderde linker ventrikel ejectiefractie en groter linker ventrikel volume (Su, 2023).

Musculoskeletaal

Vermoeidheid in combinatie met spierzwakte is één van de meest voorkomende symptomen bij post-COVID. Ook op de langere termijn (2 jaar follow-up) is dit het meest gerapporteerde symptoom. Meest genoemde musculoskeletale symptomen zijn vermoeidheid (3,2-36,0%), gewrichtspijn (11,0-23,0%) en myalgie (8,2-19,0%) (Su, 2023). PEM, gedefinieerd als verergering of terugval van symptomen binnen 3 dagen na mentale of fysieke inspanning, wordt gerapporteerd door 89,1% van de patiënten (Davis, 2021).

Gastro-intestinaal

Op basis van een meta-analyse rapporteert 22% van de patiënten met post-COVID gastro-intestinale symptomen. Meest voorkomend zijn diarree (5,0-5,8%), buikpijn (4,4%) en misselijkheid (3,8-4,0%) (Su, 2023).

Endocrien

Post-COVID is geassocieerd met metabole afwijkingen, zoals veranderd glucosemetabolisme, insulineresistentie en abnormale cytokineprofielen. In een longitudinale studie werd vastgesteld dat 45,9% van de patiënten met een ziekenhuisopname vanwege COVID-19 binnen 5 maanden na ontslag diabetes mellitus ontwikkelde. Twaalf maanden na ziekenhuisopname was de prevalentie nog 18,8% (Fernández-Ortega, 2023). Dit relatief snelle herstel geeft aanwijzingen voor de relatie tussen het endocriene systeem en (post-)COVID. De meest voorkomende endocriene afwijkingen bij post-COVID zijn hyperglykemie (46,0%) en diabetes mellitus (18,8-45,9%) (Su, 2023).

Neurologisch

Er is een veelheid aan neurologische symptomen beschreven bij post-COVID, voortkomend uit zowel het centrale als het perifere zenuwstelsel. Meest gerapporteerd zijn cognitieve problemen, zoals hersenmist, problemen met geheugen, aandacht en concentratie (2,2-19,7%), verlies van reuk of smaak (13,0-15,7%; 5% na 2 jaar), hoofdpijn (11,5-14,0%), duizeligheid (9,7%) en visuele stoornissen (4,7%) (Su, 2023). Ook dysautonomieën, zoals orthostatische intolerantie en Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS) zijn veel voorkomende neurologische afwijkingen. Van alle patiënten met post-COVID en tachycardie (en die de mogelijkheid hadden hun hartslag te meten) rapporteert 30,7% een toename van minimaal 30 slagen/minuut na het opstaan, wat een aanwijzing is voor POTS (Davis, 2021).

Mentaal

Patiënten met post-COVID kunnen meerdere mentale symptomen of aandoeningen ervaren. Meest voorkomend zijn depressie (18,3-23,0%), angst (16,2-23,0%), posttraumatische stressstoornis (PTSS) (17,9%) en slaapproblemen (13,5-29,0%) (Su, 2023).

Immuungerelateerde klachten

Patiënten met post-COVID hebben ook klachten die te relateren zijn aan afwijkingen van het immuunsysteem. Bij een deel van de patiënten met post-COVID is er sprake van het idiopathisch mestcelactivatiesyndroom (MCAS). Hierbij is er sprake van aanvalsgewijze afgifte van mestcelmediatoren, leidend tot bijbehorende symptomen, waarbij er geen sprake is van een IgE-gemedieerde allergie of systemische mastocytose. MCAS gaat gepaard met een breed scala aan klachten die te linken zijn aan de verschillende mestcelmediatoren. Voorbeelden van klachten zijn dermale symptomen (bijvoorbeeld flushing en jeuk), symptomen veroorzaakt door de circulatie (bijvoorbeeld hypotensie en syncope), gastro-intestinale symptomen (bijvoorbeeld buikkrampen en diarree), respiratoire symptomen (bijvoorbeeld verstopte neus of jeuk in de neus) en overige symptomen (bijvoorbeeld vermoeidheid en algehele malaise) (van Daele, 2022; Sumantri, 2023).

Overige klachten

Tot slot zijn er nog diverse overige symptomen van post-COVID beschreven die niet altijd specifiek zijn toe te wijzen aan een (orgaan)systeem. Meest voorkomend zijn pijn (10,9%), koorts (7,5%) en rillingen (2,3%). Andere beschreven symptomen zijn onder andere dermale symptomen, zoals huiduitslag (<5%), haarverlies (3,3-23,7%) en seksuele dysfunctie (2,4-2,6%) (Su, 2023).

Leeftijdsgroepen

Symptomen van post-COVID bij kinderen en jongeren vertonen overlap met symptomen bij volwassenen, al zijn er ook verschillen. Op basis van een meta-analyse van 55 studies waren de meest voorkomende klachten bij kinderen en jongeren (tot 18 jaar) gastro-intestinale symptomen, hoofdpijn, hoesten en koorts. Ook bij deze doelgroep zijn er in totaal meer dan 200 verschillende symptomen beschreven (Behnood, 2023). Bij ouderen worden vaker atypische en niet-specifieke symptomen gezien, mogelijk ook samenhangend met comorbiditeiten, polyfarmacie en ouderdoms-gerelateerde aspecten, zoals verminderde cognitie (Mansell, 2022).

Lopend onderzoek

Diverse studies naar post-COVID richten zich op de symptomen bij post-COVID, vaak gelinkt aan pathofysiologische onderzoeken. Zie voor een gedetailleerd overzicht van internationale en nationale studies op dit gebied bijlage 3 en bijlage 4.

Methode

Voor bovenstaande informatie is gebruikgemaakt van literatuur verzameld op drie manieren:

- Eerder verzamelde literatuur in de periode 2020-2024 ten behoeve van (o.a.) het post-COVID journaal, de eerste kennisagenda, analyses voor het Adviespanel Innovatieve behandelingen COVID-19 en activiteiten binnen het Post-COVID Netwerk Nederland.
- Aanvullende literatuursearch in augustus 2024 in PubMed en in grijze literatuur (o.a. website WHO, (inter)nationale richtlijnen en Nederlandse onderzoeksorganisaties).
- Interviews met onderzoekers op het gebied van post-COVID.

Bronnen

- Behnood S, et al. Persistent symptoms are associated with long term effects of COVID-19 among children and young people: Results from a systematic review and meta-analysis of controlled studies. PLoS One. 2023 Dec 28;18(12):e0293600.
- Van Daele PLA, et al. Het idiopathisch mestcelactivatiesyndroom. Ned Tijdschr Geneesk. 2022;166:D5844
- Davis HE, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. EClinicalMedicine. 2021;38:101019.
- Davis HE, et al. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. Nat Rev Microbiol. 2023 Mar;21(3):133-146.
- Fernández-Ortega M, et al. Cognitive dysfunction, diabetes mellitus 2 and arterial hypertension: Sequelae up to one year of COVID-19. Travel Med Infect Dis. 2023;52:102553.
- Greenhalgh T, et al. Long COVID: a clinical update. Lancet. 2024;404(10453):707-724.
- Mansell V, et al. Long COVID and older people. Lancet Healthy Longev. 2022;3(12):e849-e854.
- NHG. Langdurige klachten na COVID-19. Maart 2022. richtlijnen.nhg.org/standaarden/langdurige-klachten-na-covid-19
- RIVM. Over het LongCOVID-onderzoek. Geraadpleegd augustus 2024. longcovid.rivm.nl/about
- Stichting Long COVID. Onderzoeksconsortium. Geraadpleegd 11 december 2024. Zie www.stichtinglongcovid.nl/onderzoeksconsortium
- Sumantri S, et al. Immunological dysfunction and mast cell activation syndrome in long COVID. Asia Pac Allergy. 2023;13(1):50-53.
- Su S, et al. Epidemiology, clinical presentation, pathophysiology, and management of long COVID: an update. Mol Psychiatry. 2023;28(10):4056-4069.
- U.S. National Library of Medicine (NLM). Clinicaltrials.gov. Geraadpleegd 17 september 2024. www.clinicaltrials.gov/ct2/home
- ZonMw. Projecten (post-)COVID. Geraadpleegd 11 december 2024. Projecten.zonmw.nl

3.2 Welke symptomen hebben de meeste impact?

Samenvatting

- De impact van post-COVID gaat verder dan gezondheid. Ook de domeinen thuis, zorg, werk, school en vertrouwen worden beïnvloed.
- Nederlandse patiënten ervaren PEM, cognitieve klachten, orthostatische intolerantie (waaronder POTS) en uitputting als de meest beperkende symptomen bij post-COVID.

Resultaten

Impact

De impact van symptomen van post-COVID reikt verder dan alleen fysieke en mentale gezondheid. Symptomen van post-COVID beïnvloeden diverse domeinen. Het Maatschappelijk Impact Team (MIT) onderscheidt er vijf: thuis, zorg, werk, school en vertrouwen. Het eerste domein 'thuis' wordt beïnvloed doordat beperkte energie bij post-COVID bijvoorbeeld het uitvoeren en onderhouden van huishouden, hobby's en sociale contacten belemmert. Het tweede domein, 'zorg', wordt beïnvloed doordat patiënten met post-COVID een hoge zorgvraag hebben en vaak meerdere zorgverleners bezoeken voor hun klachten. Ook de domeinen 'werk' en 'school' worden beïnvloed. Patiënten met post-COVID werken vaak niet of gedeeltelijk en ook het ziekteverzuim is hoog. Op jongere leeftijd kan post-COVID leiden tot schoolverzuim, met potentiële nabijgevolgen voor cognitieve, persoonlijke en sociale ontwikkeling. Tot slot heeft post-COVID invloed op het domein 'vertrouwen'. Gedurende de coronapandemie is het vertrouwen in de overheid al gedaald. Het ervaren gebrek aan erkenning van post-COVID door partijen als overheid, patiënten-, werknemers- en zorgorganisaties heeft het vertrouwen verder aangetast (MIT, 2023).

Symptomen

De mate van impact van post-COVID op de verschillende domeinen verschilt per persoon en symptoom. Volgens onderzoek uit 2021 - uitgevoerd met vragenlijsten bij patiënten met post-COVID -, zijn vermoeidheid, ademhalingsproblemen en cognitieve dysfunctie de meest invaliderende symptomen. Onder andere werk, het maken van belangrijke beslissingen en communicatie met anderen worden hierdoor beïnvloed (Davis, 2021). Uit een achterbanraadpleging bij Nederlandse patiëntenverenigingen voor post-COVID bij volwassenen en kinderen naar klachten die het meest beperken, zijn onderstaande vier (clusters van) klachten geïdentificeerd:

1. PEM
2. Cognitieve problemen
3. Orthostatische intolerantie, POTS, dysautonomie
4. Uitputting in brede zin

Naast deze vier belangrijkste (clusters van) klachten is er een aantal klachten dat eveneens veel beperkingen geeft en niet los te zien is van bovengenoemde klachten. Dit zijn hoofdpijn, maagdarmproblemen, spier- en gewrichtspijn en slaapproblemen (**Long Covid Nederland/ Kinderen met Long Covid/PostCovid NL, 2023**). In het vervolg van dit hoofdstuk richten we ons op de vier (clusters van) klachten die volgens de achterbanraadpleging het meest beperkend zijn.

PEM

PEM is een vorm van inspanningsintolerantie. Bij patiënten met PEM verergeren de bestaande klachten en/of ontstaan nieuwe klachten binnen 12 tot 48 uur na lichamelijke, cognitieve en/of emotionele inspanning. Voorbeelden van klachten zijn uitputtende vermoeidheid, spier- en gewrichtspijn en geheugenproblemen. De ernst en de duur van de klachten die ontstaan, staan niet in verhouding tot de mate van geleverde inspanning (**C-Support, 2023**). Diagnose van PEM gebeurt voornamelijk op basis van een goede anamnese. Sommige richtlijnen adviseren een inspanningstest of submaximale test als ondersteuning bij de diagnose. Hieraan zitten echter ook nadelen en risico's (verslechtering van klachten) en met een goede anamnese is de toegevoegde waarde beperkt (**VSG, 2022**). De DePaul Symptom Questionnaire (DSQ)-PEM vragenlijst (afgenomen door een ervaren behandelaar) kan ook worden gebruikt als indicatie voor de diagnose (**C-Support, 2023**).

Cognitieve problemen

Voorbeelden van cognitieve problemen bij post-COVID zijn concentratieproblemen, geheugenproblemen, hersenmist en slechte prikkelverwerking (**Long Covid Nederland/Kinderen met Long Covid/PostCovid NL, 2023**).

Orthostatische intolerantie, POTS, dysautonomie

Dysautonomie is een verzamelterm voor maladaptatie van het autonoom zenuwstelsel. Eén van de vormen van dysautonomie is orthostatische intolerantie. Dit is een overkoepelende term voor het ontstaan van klachten bij houdingsverandering (gaan zitten/opstaan) door verandering in bloeddruk of hartslag. Uitingvormen van orthostatische intolerantie zijn onder andere orthostatische hypotensie, orthostatische hypertensie, inappropriate sinustachycardie en POTS. POTS is de uitingvorm die het meeste aandacht krijgt en waarover ook het meeste beschreven is. Patiënten met POTS voldoen aan de volgende drie criteria:

1. Verhoging van de hartslag van ≥ 30 slagen per minuut (bij kinderen en jongeren ≥ 40 slagen per minuut) tussen 30 seconden en 10 minuten na opstaan vanuit liggende positie.
2. Geen bloeddrukdaling.
3. Symptomen zoals licht in het hoofd, hoofdpijn, vermoeidheid, hartkloppingen, angst en zweten (**C-Support, 2024**).

Er wordt onderscheid gemaakt tussen twee fenotypen van POTS: hyperadrenerg en neurologisch. De hyperadrenerge vorm lijkt gepaard te gaan met excessieve sympathische activiteit en suprafysiologische noradrenalinespiegels. Bij het neuropathische fenotype lijkt meer sprake te zijn van perifere sympathische denervatie, waarbij de perifere vasoconstrictie beperkt is (Van der Zalm, 2019).

Uitputting in brede zin

Vermoeidheid is een veelvoorkomend symptoom bij post-COVID. Patiënten beschrijven de vermoeidheid als iets dat verder gaat dan een 'normale' vermoeidheid na inspanning. De vermoeidheid bij post-COVID is extremer, kan ontstaan zonder veel inspanning en herstelt niet door slaap (PostCovid NL, 2024).

Lopend onderzoek

Diverse studies naar post-COVID richten zich op specifieke klachten. Nederlands onderzoek richt zich onder andere op de behandeling van PEM en orthostatische intolerantie, waarbij vaak een combinatie tussen pathofysiologie en behandeling wordt onderzocht (zie ook hoofdstuk 3.3). Zie voor een gedetailleerd overzicht van internationale en nationale studies op dit gebied bijlage 3 en bijlage 4.

Methode

Voor bovenstaande informatie is gebruikgemaakt van literatuur verzameld op drie manieren:

- Eerder verzamelde literatuur in de periode 2020-2024 ten behoeve van (o.a.) het post-COVID journaal, de eerste kennisagenda, analyses voor het Adviespanel Innovatieve behandelingen COVID-19 en activiteiten binnen het post-COVID Netwerk Nederland.
- Aanvullende literatuursearch in augustus 2024 in PubMed en in grijze literatuur (o.a. website WHO, (inter)nationale richtlijnen en Nederlandse onderzoeksorganisaties).
- Interviews met onderzoekers op het gebied van post-COVID.

Bronnen

- C-Support. Factsheet Post-Exertionele Malaise (PEM). 24 November 2023. www.c-support.nu/factsheet-wat-is-pem
- C-Support. Factsheet Posturaal orthostatisch tachycardie syndroom (POTS). November 2024. www.c-support.nu/factsheet-wat-is-pots
- Davis HE, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021;38:101019.
- Long Covid Nederland, Kinderen met Long Covid, PostCovid NL. Achterbanraadpleging; belangrijkste onderwerpen voor Onderzoek. 14 november 2023.
- MIT. Maatschappelijke gevolgen van long covid. 19 juni 2023.

- PostCovid NL. Vermoeidheid/uitputting. Geraadpleegd 25 oktober 2024. www.postcovidnl.nl/informatie/vermoeidheid
- RIVM. Over het LongCOVID-onderzoek. Geraadpleegd augustus 2024. longcovid.rivm.nl/about
- Stichting Long COVID. Onderzoeksconsortium. Geraadpleegd 11 december 2024. Zie www.stichtinglongcovid.nl/onderzoeksconsortium
- U.S. National Library of Medicine (NLM). Clinicaltrials.gov. Geraadpleegd 17 september 2024. www.clinicaltrials.gov/ct2/home
- Vasavada AM, et al. Choices and Challenges With Drug Therapy in Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: A Systematic Review. *Cureus*. 2023;15(5):e38887.
- VSG. VSG advies medisch specialistische beweegzorg post-COVID-19:herstel fysieke fitheid. 29 november 2022. www.sportgeneeskunde.com/sportgeneeskunde-advies-nazorg-covid-19-herstel-fysieke-fitheid
- Van der Zalm T, et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS): a common but unfamiliar syndrome. *Neth J Med*. 2019;77(1):3-9.
- ZonMw. Projecten (post-)COVID. Geraadpleegd 11 december 2024. Projecten.zonmw.nl

3.3 Welke behandelingen zijn er per symptoom mogelijk?

Samenvatting

- Mede vanwege de heterogeniteit van het ziektebeeld post-COVID is behandeling gericht op symptoomverlichting, de ‘treatable traits’.
- Bij de behandeling van PEM is pacing de belangrijkste strategie, eventueel in combinatie met hartslagmonitoring. Rondom de precieze uitvoer en het bewijs voor de effectiviteit is nog veel onduidelijk.
- Voor POTS bestaat de behandeling uit niet-medicamenteuze adviezen, zoals compressiekousen en voldoende vocht- en zoutinname. Er is beperkte ervaring met diverse geneesmiddelen, waarbij de kwaliteit van het bewijs laag is.
- Voor cognitieve klachten en uitputting zijn voornamelijk niet-medicamenteuze adviezen en voorlichting mogelijk. Er zijn diverse niet-medicamenteuze en medicamenteuze behandelingen in onderzoek.

Resultaten

Naast de behandeling van de aandoening post-COVID in zijn geheel (zie hoofdstuk 4 en 5), zijn er ook mogelijkheden om specifieke symptomen te verlichten. Hierbij kan – naast de literatuur over post-COVID – ook geput worden uit ervaringen en onderzoeken bij andere ziektebeelden. In dit hoofdstuk beschrijven we de onderbouwing voor de mogelijke symptoomverlichting van de in de vorige paragraaf gedefinieerde vier (clusters van) klachten die door Nederlandse patiënten als het meest beperkend worden gezien: PEM, cognitieve problemen, orthostatische intolerantie/POTS/dysautonomie en uitputting (**Long Covid Nederland/ Kinderen met Long Covid/PostCovid NL, 2023**). Hoewel de behandelopties per klacht afzonderlijk beschreven worden, blijft het in de dagelijkse praktijk uiteraard wel een aandachtspunt om de verschillende klachten en behandelingen in relatie tot elkaar te blijven zien (**FMS, 2022; NHG, 2022**).

PEM

Bij PEM is het van belang om passend bij het energieniveau en de persoonlijke grenzen geleidelijk en voorzichtig te werken aan het hervatten van dagelijkse activiteiten. Fysieke of gedoseerde opbouwende inspanning die leidt tot erge vermoeidheid of verergering van klachten, moet worden vermeden (**C-Support, 2023**). Onder andere het *Advies medisch specialistische beweegzorg post-COVID-19: herstel fysieke fitheid* van de Vereniging Sportgeneeskunde (2022), het KNGF-standpunt *Fysiotherapie bij COVID-19 - Aanbevelingen voor fysiotherapeutisch handelen in de eerste lijn* (2022) en de *Handreiking ergotherapie bij het post-COVID-syndroom* (2022) van Ergotherapie Nederland geven adviezen over de behandeling van PEM. De belangrijkste strategie bij PEM - afkomstig

uit ervaringen bij patiënten met ME/CVS - is pacing. Bij pacing voeren patiënten een activiteit uit in een rustig tempo, binnen de eigen grenzen en afgewisseld met een rustperiode. Het doel hierbij is om een cyclus van 'push and crash' te voorkomen (C-Support, 2023; Ergotherapie Nederland, 2022; KNGF, 2022; VSG, 2022;). Hartslagmonitoring kan ondersteunen bij het bewaken van de grenzen. Hierbij wordt de hartslag bepaald in rust en tijdens (diverse stadia van) inspanning en gebruikt als marker om te bepalen of de persoonlijke grenzen worden overschreven (VSG, 2022).

Goed opgezette studies naar pacing en andere strategieën bij PEM door post-COVID ontbreken. Een zoektocht naar strategieën bij PEM (ongeacht de aandoeningen waarmee dit gepaard gaat) gepubliceerd in de periode 2016-2021 in de Cochrane Systematic Reviews, leverde geen resultaten op (Arienti, 2022). Kennis over pacing komt vooral uit de literatuur naar ME/CVS. Een scoping review naar pacing bij ME/CVS vond 17 studies, waarvan 3 gerandomiseerde klinische studies. Tussen de studies zaten grote verschillen in opzet, duur, uitkomstmaten en definitie en uitvoer van pacing. Elf studies rapporteerden positieve effecten, vier geen effect en twee nadelige effecten in vergelijking met de controlegroep. Gerapporteerde positieve effecten waren onder andere verbetering van symptomen (zoals vermoeidheid, slaap, depressie en angst) en verbetering van gezondheidsuitkomsten (zoals fysiek functioneren en kwaliteit van leven). Een gerandomiseerde en gecontroleerde studie bij ruim 600 patiënten met ME/CVS die negatieve effecten van pacing aantoonde in vergelijking met cognitieve gedragstherapie (CGT) en graded exercise therapy (GET) (White, 2022), staat hevig ter discussie qua methodologie en conclusies, onder andere vanwege het verlagen van de grenswaarden voor verbetering, onduidelijkheid over de adherentie aan de interventie en het niet objectiveren van veel uitkomstmaten (Goudsmit, 2012; Sanal-Hayes, 2023).

De auteurs van het scoping review concluderen dat de beschikbare studies wijzen in de richting van een gunstig effect van pacing. Er zijn echter grote beperkingen aan de studies, waardoor harde conclusies niet mogelijk zijn. Veel studies waren van matige methodologische kwaliteit. Daarnaast waren veel studies niet gericht op het daadwerkelijk implementeren van pacing, maar ging het meer om de hoe patiënten de pacing beleefden. Tot slot is er grote variabiliteit in wat wordt verstaan onder pacing en varieerden uitkomstmaten sterk tussen studies. Er is daarom grote behoefte aan beter opgezette studies naar pacing. Nieuwe mogelijkheden rondom biofeedback als hulpmiddel bij pacing, bijvoorbeeld via wearables, vragen ook om verder onderzoek (Sanal-Hayes, 2023).

PEM en CGT/GET

Er is veel controverse rondom cognitieve gedragstherapie (CGT) en graded exercise therapie (GET) bij patiënten met PEM. CGT en GET waren lange tijd de enige aanbevolen behandelingen bij ME/ CVS. Critici wijzen erop dat beide strategieën bij een deel van de patiënten juist leiden tot verslechtering van de gezondheid door PEM. Zowel CGT als GET behoren niet meer tot de aangeraden therapieën bij ME/CVS. De NICE-richtlijn Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management (2021) geeft aan dat CGT alleen aangeboden kan worden aan patiënten om te ondersteunen bij het managen van hun symptomen en om de stress te verminderen die gepaard gaat met het leven met een chronische ziekte. Hierbij wordt benadrukt dat het geen behandeling is. Kwalitatieve studies geven aan dat patiënten CGT bruikbaar vinden, mits gegeven door een therapeut met ervaring bij ME/CVS, maar dat er ook risico is op verdere schade bij onzorgvuldige toepassing. Wat betreft GET concludeert NICE dat er geen bewijs is dat dit effectief is bij ME/CVS (NICE, 2021).

Cognitieve problemen

De NHG-Standaard *Langdurige klachten na post-COVID* (2022) adviseert bij cognitieve klachten erkenning van en voorlichting over o.a. balans tussen rust en activiteit (energiemanagement), keuzes en prioritering in dagelijkse activiteiten en een verhoogde kans op terugval na inspanning. Bij vergeetachtigheid, overprikkelingsverschijnselen of andere cognitieve klachten is paramedische behandeling (bijvoorbeeld door een ergotherapeut, praktijkondersteuner GGZ, sociaal werker of eerstelijns psycholoog) te overwegen (NHG, 2022).

Evidence-based farmacologische behandelingen voor cognitieve problemen zijn niet beschikbaar. Een gerandomiseerde studie bij 52 patiënten met post-COVID toonde aan dat lithium (10-15 mg/dag) geen effect had op cognitieve functie en vermoeidheid (Guttuso, 2024). Van sommige behandelingen, zoals antihistaminica, hyperbare zuurstof en SSRI's, zijn in sommige studies positieve effecten gerapporteerd (zie hoofdstuk 5). Ook methylfenidaat en methyldopa - onderzocht als middelen bij POTS - hebben daar enig effect laten zien op cognitieve klachten (zie paragraaf Orthostatische intolerantie/POTS/dysautonomie) (Vasavada, 2023; Van der Zalm, 2019).

Orthostatische intolerantie/POTS/dysautonomie

In deze paragraaf focussen we op de symptoomverlichting en behandeling van POTS, aangezien dit de best beschreven en bestudeerde vorm van orthostatische intolerantie en dysautonomie is.

Bij POTS gelden onderstaande niet-medicamenteuze adviezen:

1. Voorlichting. De voorlichting betreft inzicht in de pathofysiologie, vermijden van immobilisatie, langdurig liggen en fysieke deconditionering, adviezen om geleidelijk op te staan vanuit liggen/zitten (vooral 's ochtends, na de maaltijd en na toiletbezoek), gebruiken van kleine en frequente in plaats van grote maaltijden, vermijden van langdurig staan, hoge omgevingstemperatuur en hoge luchtvochtigheid en het toepassen van fysieke tegenmanoeuvres tijdens staan en prodromale symptomen (bijvoorbeeld benen kruisen, spierspannen, hurken) (VSG, 2022).
2. Beweegprogramma's. De voorkeur gaat uit naar een regelmatig, gestructureerd, gradueel opgebouwd en begeleid trainingsprogramma bestaande uit aerobe training in combinatie met weerstandstraining voor de dijen. Duurtraining met een lichte tot matige intensiteit, van half liggende naar rechtopstaande positie, plus krachttraining wordt aanbevolen. Bij de eerste trainingen moet een rechtopstaande houding worden vermeden. Aandachtspunt is dat het beweegprogramma niet schadelijk is voor andere symptomen (zoals PEM) (VSG, 2022).
3. Voeding. Het advies is veel te drinken (2-3 liter per dag en bij voorkeur 0,5 liter voor het opstaan in de ochtend) en extra zoutinname in overleg met de arts (10-12 g NaCl) (C-Support, 2024).
4. Compressiekousen. Voorkeur hebben compressiekousen klasse 2 (> 30 mmHg) (VSG, 2022).

Er zijn geen geregistreerde geneesmiddelen voor POTS beschikbaar. Wel zijn van diverse geneesmiddelen (enige) positieve effecten aangetoond (Vasavada, 2023; Wells, 2018). Offlabel farmacotherapie valt te overwegen bij patiënten die klachten houden ondanks drie maanden optimale leefstijl, of bij patiënten bij wie de klachten dusdanig ernstig zijn dat leefstijladviezen niet mogelijk zijn (Van der Zalm, 2019). Voor alle geneesmiddelen geldt dat voorschrijven bij voorkeur gebeurt in overleg met een specialist met kennis van orthostatische intolerantie, zoals een neuroloog, cardioloog of internist (VSG, 2022).

Geneesmiddelen bij POTS richten zich bijvoorbeeld op beheersen van de hartslag, verhogen van de perifere vasoconstrictie of verhogen van het intravasculair volume (VSG, 2022). Het bewijs voor de werking van geneesmiddelen is zeer beperkt (Vasavada, 2023; Wells, 2018). Een systematische review uit 2023 vond 17 verschillende studies naar farmacologische behandeling van POTS, die volgens Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations (GRADE) allemaal van lage tot zeer lage kwaliteit waren. Op basis van dit review is midodrine het best bestudeerd bij POTS. Andere middelen waarvoor enig bewijs bestaat, zijn bètablokkers, ivabradine, fludrocortison, pyridostigmine, desmopressine, droxidopa en de stimulantia modafinil en methylfenidaat (Vasavada, 2023).

Midodrine

Midodrine stimuleert de vasoconstrictie en lijkt daarmee vooral toepasbaar bij het neuropathische fenotype (Van der Zalm, 2019). Drie gerandomiseerde en gecontroleerde studies, waarvan een deel is uitgevoerd bij kinderen, tonen verbetering aan op symptomen (specifiek tachycardie en de tijd die patiënten kunnen staan). Uit een gerandomiseerde en gecontroleerde cross-over studie blijkt dat midodrine alleen bij patiënten met neuropathische POTS (en geen hyperadrenerge POTS) effect heeft op parameters van de doorbloeding, zoals weerstand en doorbloeding in de kuit (Vasavada, 2023).

Bètablokkers

Propranolol en andere bètablokkers hebben met name effect op het verlagen van de hartslag en verminderen van de klachten van hartkloppingen (Van der Zalm, 2019). Drie van de vier gerandomiseerde klinische studies naar de bètablokkers propranolol, bisoprolol en metoprolol tonen verbetering aan op symptomen (waaronder tachycardie). In de studie bij kinderen werd geen effect gevonden op symptomen. In een observationele studie werden verbeteringen gevonden van autonome en hemodynamische klachten na gebruik van bètablokkers (Vasavada, 2023).

Ivabradine

Ivabradine verlaagt de hartslag (Van der Zalm, 2019) en wordt gezien als alternatieve behandeling als bètablokkers niet verdragen worden (VSG, 2022). In één gerandomiseerde en gecontroleerde studie verlaagde ivabradine de hartslag en verbeterde de kwaliteit van leven bij patiënten met hyperadrenerge POTS. In twee retrospectieve studies rapporteerde 60% van de volwassen patiënten en 67% van de kinderen met ivabradine verbetering van symptomen (Vasavada, 2023).

Fludrocortison

Fludrocortison kan met name in aanmerking komen bij een vermoeden van hypovolemie, om natriumretentie te stimuleren en daarmee het intravasculaire volume te verhogen (Van der Zalm, 2019). Met fludrocortison, al dan niet in combinatie met een bètablokker, verbeterden in een observationele studie de klachten van POTS (Vasavada, 2023).

Pyridostigmine

Pyridostigmine kan worden overwogen als andere middelen geen effect hebben (Van der Zalm, 2019). In één gerandomiseerde gecontroleerde studie leidde gelijktijdig gebruik met bètablokkers tot verbetering van symptomen (Vasavada, 2023).

Desmopressine

Desmopressine kan zorgen voor een snelle toename van volume (**Van der Zalm, 2019**). In één gerandomiseerde cross-over studie verbeterden de symptomen (waaronder tachycardie) bij gebruik van desmopressine (**Vasavada, 2023**).

Droxidopa

Droxidopa is op basis van expert opinion ingezet als offlabel geneesmiddel bij ernstige POTS (**VSG, 2022**). Eén retrospectieve studie beschrijft vermindering van orthostatische intolerantie, maar minimaal effect op kwaliteit van leven en bloeddruk (**Vasavada, 2023**).

Stimulantia

Stimulerende middelen, zoals modafinil en methylfenidaat kunnen overwogen worden om de concentratie en hersenmist bij POTS te verminderen (**Van der Zalm, 2019**). Bij modafinil is in één gerandomiseerde en gecontroleerde studie verbetering van de cognitie aangetoond. De hartslag bij staande houding verbeterde niet. In een andere retrospectieve studie was methylfenidaat geassocieerd met verbetering van klachten zoals vermoeidheid en syncope (**Vasavada, 2023**).

Overige geneesmiddelen

Verapamil heeft een negatief chronotroop effect en kan worden geprobeerd bij het hyperadrenerge type. Het bewijs en de klinische ervaring zijn zeer beperkt (**VSG, 2022**).

Melatonine bleek weinig effectief. Het middel had in één gerandomiseerde en gecontroleerde studie een beperkt effect op tachycardie in staande positie. De symptoomlast werd niet beïnvloed (**Vasavada, 2023**).

Bij een vermoeden van (te) grote activiteit van het sympathisch zenuwstelsel kunnen naast pyridostigmine ook clonidine en methyldopa overwogen worden. Clonidine wordt over het algemeen aanbevolen voor het hyperadrenerge type en bij hypertensieve neiging bij staan (**VSG, 2022**). Het bewijs voor deze middelen is beperkt tot afwezig (**VSG, 2022; Van der Zalm, 2019**).

Uitputting in brede zin

De niet-medicamenteuze adviezen bij uitputting en vermoeidheid komen overeen met de adviezen bij cognitieve problemen (energiemanagement, keuzes en prioriteren en voorlichting over mogelijke terugval) (**NHG, 2022**). Een review uit 2021 - specifiek gericht op vermoeidheid bij post-COVID - geeft de volgende adviezen om symptomen te verlichten:

1. Start een geïndividualiseerd, gestructureerd en symptoomgericht plan om activiteiten te herstarten (rekening houdend met mogelijke PEM).

2. Gebruik strategieën voor energiebehoud zoals de 4 P's: Pacing (zie PEM), Prioriteren, Positioneren (aanpassing situaties om activiteit gemakkelijker uit te kunnen voeren, zoals stoel of werkblad verhogen) en Plannen.
3. Gezonde voeding met aandacht voor de voedingsrichtlijnen, voldoende vocht en vermijden van alcohol.
4. Supplementen en medicatie. Er zijn veel zelfzorgmiddelen die gebruikt worden bij vermoeidheid en uitputting. Sommige patiënten ervaren verbetering bij gebruik van specifieke supplementen (zoals magnesium, omega-3-vetzuren en ginseng) en vitamines (zoals vitamine B12, C en D). Het bewijs hiervoor is beperkt en het advies is daarom deze alleen op individuele gronden te overwegen. Ook voor geneesmiddelen ontbreekt bewijs, hoewel middelen als amantadine, modafinil en methylfenidaat wel ingezet zijn om vermoeidheid te behandelen. Ook hiervoor geldt dus dat het alleen te overwegen is op individuele gronden.
5. Andere behandelingen. Er is enig bewijs van lage kwaliteit voor de effecten van acupunctuur bij vermoeidheid (**Herrera, 2021**).

Evidence-based farmacologische behandelingen voor uitputting zijn niet beschikbaar. Een gerandomiseerde studie bij 52 patiënten met post-COVID toonde aan dat lithium (10-15 mg/dag) geen effect had op vermoeidheid en cognitieve functie (**Guttuso, 2024**).

Lopend onderzoek

Diverse studies naar post-COVID richten zich op specifieke klachten. Onderzoeken naar POTS en PEM zijn het meest voorkomend. De behandelingen voor de specifieke symptomen lopen uiteen van niet-medicamenteuze behandeling (zoals paramedische zorg, vagus stimulatie) als medicamenteuze behandeling (zoals immunoabsorptie, probiotica en supplementen). Zie voor een gedetailleerd overzicht van internationale en nationale studies op dit gebied bijlage 3 en bijlage 4.

Methode

Voor bovenstaande informatie is gebruikgemaakt van literatuur verzameld op drie manieren:

- Eerder verzamelde literatuur in de periode 2020-2024 ten behoeve van (o.a.) het post-COVID journaal, de eerste kennisagenda, analyses voor het Adviespanel Innovatieve behandelingen COVID-19 en activiteiten binnen het post-COVID Netwerk Nederland.
- Aanvullende literatuursearch in augustus 2024 in PubMed en in grijze literatuur (o.a. website WHO, (inter)nationale richtlijnen en Nederlandse onderzoeksorganisaties).
- Interviews met onderzoekers op het gebied van post-COVID.

Bronnen

- Arienti C, et al. Fatigue, post-exertional malaise and orthostatic intolerance: a map of Cochrane evidence relevant to rehabilitation for people with post COVID-19 condition. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2022;58(6):857-863.
- C-Support. Factsheet Post-Exertionele Malaise (PEM). 24 November 2023. www.c-support.nu/factsheet-wat-is-pem
- C-Support. Factsheet Posturaal orthostatisch tachycardie syndroom (POTS). November 2024. www.c-support.nu/factsheet-wat-is-pots
- Ergotherapie Nederland. Handreiking ergotherapie bij het post-COVID-syndroom. 25 oktober 2022.
- FMS. Behandeling van langdurige klachten na COVID-19. 21 maart 2023. Zie richtlijnendatabase.nl/richtlijn/covid-19/startpagina_langdurige_klachten_en_revalidatie_na_covid-19/startpagina_behandeling_van_langdurige_klachten_na_covid-19.html
- Goudsmit EM, et al. Pacing as a strategy to improve energy management in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a consensus document. *Disabil Rehabil*. 2012;34(13):1140-7.
- Guttuso T, et al. Lithium Aspartate for Long COVID Fatigue and Cognitive Dysfunction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2024 Oct 1;7(10):e2436874.
- Herrera JE, et al. Multidisciplinary collaborative consensus guidance statement on the assessment and treatment of fatigue in postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) patients. *PM R*. 2021;13(9):1027-1043.
- KNGF. KNGF-standpunt *Fysiotherapie bij COVID-19 - Aanbevelingen voor fysiotherapeutisch handelen in de eerste lijn*. Maart 2022.
- NHG. Langdurige klachten na COVID-19. Maart 2022. richtlijnen.nhg.org/standaarden/langdurige-klachten-na-covid-19
- NICE. Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management. 29 October 2021. www.nice.org.uk/guidance/ng206
- Sanal-Hayes NEM, et al. A scoping review of 'Pacing' for management of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): lessons learned for the long COVID pandemic. *J Transl Med*. 2023;21(1):720.
- Stichting Long COVID. Onderzoeksconsortium. Geraadpleegd 11 december 2024. Zie www.stichtinglongcovid.nl/onderzoeksconsortium
- U.S. National Library of Medicine (NLM). Clinicaltrials.gov. Geraadpleegd 17 september 2024. www.clinicaltrials.gov/ct2/home
- Vasavada AM, et al. Choices and Challenges With Drug Therapy in Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: A Systematic Review. *Cureus*. 2023;15(5):e38887.
- VSG. VSG advies medisch specialistische beweegzorg post-COVID-19:herstel fysieke fitheid. 29 november 2022.

www.sportgeneeskunde.com/sportgeneeskunde-advies-nazorg-covid-19-herstel-fysieke-fitheid

- White P, et al. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *The Lancet*. 2011;377:823–36.
- Wells R, et al. Efficacy of Therapies for Postural Tachycardia Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(8):1043-1053.
- Van der Zalm T, et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS): a common but unfamiliar syndrome. *Neth J Med*. 2019;77(1):3-9.
- ZonMw. Projecten (post-)COVID. Geraadpleegd 11 december 2024. Projecten.zonmw.nl



4. Niet-medicamenteuze behandeling

4.1 Wat zijn de potentiële niet-medicamenteuze behandelingen bij post-COVID-klachten?

Samenvatting

- Niet-medicamenteuze behandelingen worden ingezet ter ondersteuning bij symptoomverlichting.
- Richtlijnen adviseren (paramedische) revalidatiezorg voor zowel patiënten met post-COVID na milde infectie als patiënten met post-COVID na ziekenhuisopname vanwege COVID-19.
- Het effect van revalidatie is lastig te onderzoeken, onder andere vanwege de heterogeniteit in interventies, het gebrek aan eenduidige definities en de heterogeniteit van de populatie post-COVID patiënten. De kans op verbetering door revalidatie lijkt groter dan de kans op verslechtering.
- De keuze voor paramedische zorg en focus op bijvoorbeeld fysiotherapie, ergotherapie, logopedie, diëtik of psychotherapie is afhankelijk van het klachtenpatroon van patiënten.

Resultaten

Niet-medicamenteuze behandelingen

Voor post-COVID patiënten is een groot aantal niet-medicamenteuze behandelingen beschikbaar. Uit een (niet-representatieve) peiling van PostCovid NL blijkt dat 95% van alle deelnemende patiënten met post-COVID naast vergoede paramedische zorg (zoals fysiotherapie en/of ergotherapie) iets anders heeft geprobeerd om het herstel te bevorderen. Deels gaat het hier om niet-medicamenteuze behandelingen, zoals ademtherapie, zangtherapie, mindfulness, yoga, osteopathie, acupunctuur, lasertherapie, Epiphora-methode, craniosacraaltherapie, chiropractie en het laten plaatsen van een oorpiercing (**PostCovid NL, 2023**).

De effectiviteit van diverse complementaire en alternatieve geneeswijzen bij post-COVID is beschreven in een systematische review op basis van veertien gerandomiseerde studies met in totaal bijna 1200 deelnemers. De belangrijkste gerapporteerde interventies waren zelf toegediende transcutane auriculaire vaguszenuwstimulatie, neuromeditatie, voedings-supplementen, reuktraining, aromatherapie, inspiratoire spiertraining en een combinatie van training en ademhalings- en welzijnsprogramma. De meest voorkomende klachten die hiermee werden behandeld, waren neuropsychiatrische stoornissen, reukstoornissen, cognitieve stoornissen, vermoeidheid, kortademigheid en milde tot matige longfibrose. De gerapporteerde therapieën lijken veilig en effectief bij het verbeteren van diverse symptomen. De review heeft echter verschillende methodologische beperkingen, waardoor de resultaten met de nodige voorzichtigheid worden gepresenteerd (**Yang, 2023**).

In dit hoofdstuk focussen we verder op revalidatie en paramedische zorg. Het uitgangspunt hierbij is het biopsychosociale model, waarbij zowel aandacht is voor de biologische, psychologische en sociale factoren die bijdragen aan de ziektelast (Klinkhammer, 2024).

Revalidatie

De multidisciplinaire richtlijn *Langdurige klachten en revalidatie na COVID-19* (2022) adviseert over revalidatiezorg, specifiek voor patiënten na ziekenhuisopname. Afhankelijk van de ernst van de klachten zijn verschillende revalidatietrajecten mogelijk. De richtlijn maakt onderscheid tussen eerstelijns paramedische behandeling, geriatrische revalidatiezorg en medisch specialistische revalidatie (FMS, 2022).

Twee recente systematische reviews en meta-analyses hebben de beschikbare studies naar revalidatie geïnterpreteerd. Onderzoek naar het effect van revalidatie is complex. Onder andere de heterogeniteit in interventies, het gebrek aan eenduidige definities en de heterogeniteit van de populatie post-COVID patiënten maken het lastig om gefundeerde conclusies te trekken (Pollini, 2024; Pouliopoulou, 2023).

De eerste meta-analyse beschrijft 40 studies naar revalidatie, waarvan negen gerandomiseerd. De meest onderzochte interventie was longrevalidatie (38%), gevolgd door multidisciplinaire revalidatie (15%). De kwaliteit van het bewijs was laag. Vanwege de heterogeniteit van de onderliggende studies was een meta-analyse slechts mogelijk van vier studies. De auteurs concluderen dat het bewijs voor het effect van longrevalidatie erg onzeker is. Dit geldt ook voor de andere vormen van revalidatie (Pollini, 2024).

De tweede meta-analyse beperkt zich tot gerandomiseerde studies naar longrevalidatie en inspanningsgebaseerde training. De onderzoekers vonden veertien gerandomiseerde studies. Revalidatie was geassocieerd met een verbetering in de functionele inspanningscapaciteit. De kwaliteit van het bewijs was redelijk. Revalidatie was ook geassocieerd met verbetering van kortademigheid (lage kwaliteit van bewijs) en kwaliteit van leven (redelijke kwaliteit van bewijs). De waarschijnlijkheid op bijwerkingen (bijvoorbeeld verslechtering door inspanning) was onzeker. De kans op verbetering leek groter dan de kans op verslechtering (Pouliopoulou, 2023).

Paramedische (herstel)zorg

De NHG-Standaard *Langdurige klachten na COVID-19* (2022) adviseert op grond van specifieke klachten doorverwijzing naar paramedische zorg, zoals logopedie, fysiotherapie, ergotherapie, psychotherapie en diëtetiek. Bij matig ernstige, samenhangende klachten die langer dan 6 weken na COVID-19 aanhouden, valt een multidisciplinaire

behandeling in de eerste lijn te overwegen. Hierbij is het van belang dat de verschillende (para)medici onderling op de hoogte zijn van elkaars behandeling en die waar nodig samen afstemmen (NHG, 2022).

Mensen die na het doormaken van COVID-19 last hebben van ernstige klachten of beperkingen, konden sinds juli 2020 onder voorwaarden paramedische herstellzorg vergoed krijgen uit het basispakket. In de zomer van 2024 concludeerde het Zorginstituut Nederland na onderzoek dat de paramedische herstellzorg geen aantoonbare werking heeft en daarom niet meer uit het basispakket vergoed kan worden. Tot eind 2024 was er een overgangsregeling. Zorginstituut Nederland baseert de conclusie op een vergelijking van patiënten met post-COVID die eerstelijns multidisciplinaire paramedische herstellzorg kregen (VT-onderzoek of ParaCOV-studie) met patiënten uit een ander cohort (LongCOVID-cohort van het RIVM). De vergelijking toonde aan dat patiënten uit beide cohorten in ongeveer dezelfde mate verbeteren op het gebied van fysiek functioneren, kwaliteit van leven, participatie en vermoeidheid. Hierdoor is het zeer onzeker of de verbeteringen die in het VT-onderzoek gevonden werden het gevolg zijn van de eerstelijns multidisciplinaire paramedische herstellzorg of van het natuurlijk beloop van de aandoening (ZIN, 2024). Critici wijzen erop dat de vergelijking tussen de twee verschillende cohorten mogelijk tot onterechte conclusies leidt. Ook is de paramedische herstellzorg in de loop van de tijd aangepast. Het gebruikte onderzoek is uitgevoerd in 2021, een periode waarin minder bekend was over (herstel bij) post-COVID en er bijvoorbeeld ook minder rekening werd gehouden met PEM. Mogelijk dat het cohort dus suboptimale paramedische zorg heeft gekregen (PostCovid NL, 2024).

Hoewel de paramedische herstellzorg uit het basispakket verdwijnt, blijft paramedische zorg (al dan niet met vergoeding vanuit een aanvullende verzekering) uiteraard wel mogelijk. Specifieke adviezen voor paramedische zorg bij post-COVID zijn onder andere beschreven in de richtlijnen *Handreiking ergotherapie bij cliënten met het post-COVID-syndroom* (Ergotherapie Nederland, 2022), KNGF-Standpunt *Fysiotherapie bij COVID-19* (KNGF, 2022) en VSG *Advies medisch specialistische beweegzorg post-COVID-19: herstel fysieke fitheid* (VSG, 2022). Nederlands onderzoek heeft aangetoond dat ergotherapie het dagelijks functioneren van patiënten met post-COVID verbetert en goed wordt gewaardeerd door patiënten (Cup, 2024).

Keuze revalidatie en paramedische zorg

Vanwege de methodologische onzekerheden zijn goede uitspraken over de effectiviteit van revalidatie en andere paramedische (herstel) zorg lastig. Daarbij zijn de meeste studies uitgevoerd bij patiënten met klachten na een ziekenhuisopname vanwege COVID-19. Deze resultaten zijn waarschijnlijk niet zondermeer van toepassing op de groep

patiënten met post-COVID na een milde acute infectie. We baseren ons in het vervolg van deze paragraaf daarom op een meer narratieve beschrijving van revalidatie en paramedische zorg bij post-COVID (Gloeckl, 2023).

De keuze voor paramedische zorg is mede afhankelijk van de klachten van een patiënt met post-COVID. Er komt steeds meer belangstelling voor onderscheid van specifieke fenotypen die wellicht andere ondersteuning/aanpak behoeven. Het review van Gloeckl et al. geeft aanbevelingen voor programma's op basis van vier verschillende fenotypes van post-COVID: (1) post-COVID-klachten na een milde infectie, (2) myalgische encefalomyelitis/chronisch vermoeidheidssyndroom (ME/CVS), (3) post-intensive care syndroom en (4) een beeld waarbij onderliggende ziektes/aandoeningen tot uiting komen of verergeren (Gloeckl, 2023). Deze uitwerking focust op de eerste twee fenotypes.

Fenotype 1: milde COVID-19 met brede post-COVID-klachten

Het eerste fenotype bestaat uit patiënten die een milde infectie hebben doorgemaakt, maar veel post-COVID-klachten hebben. De groep is erg heterogeen qua klachtenbeeld. De keuze voor revalidatie en paramedische zorg is mede afhankelijk van het overheersende beeld:

a. Voornamelijk vermoeidheid.

De focus ligt op educatie, training op gebied van energiemangement (pacing) en een geïndividualiseerd trainingsprogramma. Omdat bij deze groep ook angstklachten en depressieve klachten zich kunnen ontwikkelen, komen ook screening op mentale aandoeningen en psychologische interventies in aanmerking.

b. Voornamelijk respiratoire problemen.

Longrevalidatieprogramma's zijn waarschijnlijk effectief in het verbeteren van kortademigheid, longfunctie en inspanningstolerantie bij post-COVID. Het effect van longrevalidatie is ook bij andere chronische respiratoire aandoeningen aangetoond. Bij ernstige kortademigheid kan psychologische hulp worden ingezet om angst door de kortademigheid te verminderen. Bij zwakte van de ademhalingsspieren kan spiertraining ingezet worden.

c. Voornamelijk cognitieve symptomen.

Hierbij komt hersenprestatietraining (zoals computergestuurde training, cognitieve gedragstherapie en taakspecifieke training met een focus op basistaken en -activiteiten) in aanmerking. De focus moet liggen op het ontwikkelen van strategieën om het dagelijks leven op te pakken, en het verbeteren van aandacht, geheugen en executieve functies. Bij patiënten met reukklachten valt reuktherapie te overwegen (Gloeckl, 2023).

Fenotype 2: ME/CVS

Het tweede fenotype bestaat uit patiënten die een ME/CVS-beeld ontwikkelen. Klachten bestaan vooral uit extreme vermoeidheid, PEM, pijn, slaapproblemen, cognitieve klachten (hersenmist) en veranderingen in het neuro-endocriene- en immuunsysteem. Ook autonome dysfunctie en POTS komen voor. Bij dit fenotype is voorkómen van uitputting en mentale stress van belang.

Revalidatie en paramedische zorg bij dit fenotype kunnen zich richten op:

- Pacing. Een gestructureerd pacingprotocol kan bijdragen aan vermindering van PEM en toename van kwaliteit van leven.
- Cognitieve gedragstherapie (CGT). Er is enig bewijs voor een ondersteunende rol van CGT op fysieke en mentale vermoeidheid. Van belang is zorgvuldige inzet hiervan, om verder leed te voorkomen aangezien met name bij PEM het risico op verslechtering bestaat (zie ook aandachtspunten revalidatie).
- Fysiotherapie en ontspanningsoefeningen bij pijn. Ook hier geldt dat zorgvuldige inzet noodzakelijk is vanwege het risico op verdere verslechtering (zie ook aandachtspunten revalidatie).
- Slaaphygiëne en voedingsplan.
- Psychotherapie of lotgenotencontact om de coping te verbeteren (Gloeckl, 2023).

Neurocognitieve klachten

Bij paramedische herstellzorg ligt het zwaartepunt vaak op herstel van fysieke functie. Neurocognitieve klachten bij post-COVID vragen daarnaast om gespecialiseerde zorg en behandeling. Naast cognitieve klachten zijn ook angst, depressie en PTSS veelvoorkomend bij post-COVID (Houben-Wilke, 2022). Onduidelijk is in hoeverre paramedische herstellzorg bijdraagt aan herstel van dergelijke klachten. In diverse revalidatieprogramma's is beperkt aandacht voor neurocognitieve klachten (Everaerd, 2023). Neurocognitieve klachten komen regelmatig voor als complicatie bij post-COVID (Houben-Wilke, 2022; Saltzman, 2023) en vragen om goede begeleiding. Aandachtspunt hierbij is de angst voor psychologisering van het ziektebeeld als geheel.

Zie voor een uitgebreide beschrijving van behandelstrategieën bij PEM, POTS, cognitieve problemen en uitputting ook hoofdstuk 3 'Symptomen'.

Aandachtspunten revalidatie en paramedische zorg

De review van Gloeckl et al. biedt enkele aandachtspunten voor zorgverleners en patiënten over revalidatie en paramedische zorg bij post-COVID:

- Sluit ernstige cardiale aandoeningen uit voor de start van trainingsprogramma's.
- Stel realistische doelen.
- Behandel patiënten respectvol en zonder vooroordelen, aangezien patiënten met post-COVID regelmatig te maken hebben met stigmatisering en onbegrip over de aandoening.
- Vergaar kennis over revalidatie bij post-COVID (Gloeckl, 2023).

Actuele aandachtspunten voor revalidatie en paramedische zorg zijn:

- Regie en afstemming. Binnen de herstellzorgregeling ervaren patiënten een gebrek aan regie tussen de verschillende behandelaren. Meer dan 75% patiënten geeft aan dat zorgverleners de zorg onvoldoende met elkaar afstemden (C-Support, 2023).
- Veel patiënten ervaren onvoldoende aandacht voor het voorkómen van verslechtering van post-COVID als gevolg van (voornamelijk) fysiotherapie (met name de graded exercise activity) en CGT. Met name bij patiënten met PEM kunnen beide behandelingen verdere verslechtering geven van klachten. Het is nog onvoldoende duidelijk welke patiënten baat hebben bij 'traditionele' revalidatie en CGT en bij wie meer aandacht nodig is voor bijvoorbeeld pacing ter voorkóming van verdere klachten. Zorgvuldige inzet is van belang om verder leed te voorkomen (Biere-Rafi, 2023; C-Support, 2023; KNGF, 2022).

Kinderen

Over de niet-medicamenteuze behandeling van kinderen met post-COVID is weinig bekend. De NVK-handreiking *post-COVID syndroom* (2022), specifiek gericht op kinderen met post-COVID, geeft aan dat het behandeladvies zich moet richten op een combinatie van drie factoren:

1. Energiemanagement, balans tussen belasting en belastbaarheid.
2. Opbouw activiteit, vergroten fysieke belastbaarheid en terugkeer naar school.
3. Cognitieve klachten, psychosociale factoren en coping (NVK, 2022).

Lopend onderzoek

Diverse studies naar post-COVID richten zich op niet-medicamenteuze behandelingen. Onderzoeken richten zich bijvoorbeeld op hersenstimulatie, revalidatie, specifieke vormen van paramedische zorg en interventies als supplementen. Zie voor een gedetailleerd overzicht van internationale en nationale studies op dit gebied bijlage 3 en bijlage 4.

Methode

Voor bovenstaande informatie is gebruikgemaakt van literatuur verzameld op drie manieren:

- Eerder verzamelde literatuur in de periode 2020-2024 ten behoeve van (o.a.) het post-COVID journaal, de eerste kennisagenda, analyses voor het Adviespanel Innovatieve behandelingen COVID-19 en activiteiten binnen het Post-COVID Netwerk Nederland.
- Aanvullende literatuursearch in oktober 2024 in PubMed. Twee systematische reviews (Pollini, 2024; Pouliopoulou, 2023) zijn als uitgangspunt genomen voor dit hoofdstuk, aangevuld met overige literatuur.
- Interviews met onderzoekers op het gebied van post-COVID.

Bronnen

- Biere-Rafi C, et al. Cognitive Behavioral Therapy. Clin Infect Dis. 2023 Jun 30;ciad399.
- C-Support. Gedragstherapie kan waardevolle aanvulling zijn. Mei 2023. www.c-support.nu/gedragstherapie-kan-waardevolle-aanvulling-zijn
- Cup EHC, et al. Evaluation of occupational therapy in persons with COVID-19: a pre-post observational cohort study. BMJ Open. 2024 Nov 2;14(11):e089083.
- Ergotherapie Nederland. Handreiking ergotherapie bij cliënten met het post-covid-syndroom. 2022. info.ergotherapie.nl/Overzichtcoronadocumenten
- Everaerd DS, Biere-Rafi S. Neuropsychiatrische aspecten van long COVID. Tijdschr Psychiatr. 2023;65(6):347-353.
- FMS. Revalidatie na COVID-19. September 2021. richtlijnenndatabase.nl/richtlijn/covid-19/startpagina_-_langdurige_klachten_en_revalidatie_na_covid-19/startpagina_-_revalidatie_na_covid-19.html
- Gloeckl R et al. Rehabilitative interventions in patients with persistent post COVID-19 symptoms-a review of recent advances and future perspectives. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2023 Jun 16.
- Houben-Wilke S, et al. The Impact of Long COVID-19 on Mental Health: Observational 6-Month Follow-Up Study. JMIR Ment Health. 2022 Feb 24;9(2):e33704.
- KNGF. Standpunt Fysiotherapie bij COVID19. Maart 2022. www.kennisplatformfysiotherapie.nl/overige-producten/kngf-standpunten/kngf-standpunt-fysiotherapie-bij-covid-19---aanbevelingen-voor-fysiotherapeutisch-handelen-in-de-eerste-lijn
- NHG. Langdurige klachten na COVID-19. Maart 2022. richtlijnen.nhg.org/standaarden/langdurige-klachten-na-covid-19
- NVK. Handreiking post-COVID syndroom. Februari 2022. www.nvk.nl/over-nvk/vereniging/dossiers-en-standpunten/covid-19/document-covid-19?dossierid=26542080

- Pollini E, et al. Effectiveness of Rehabilitation Interventions on Adults With COVID-19 and Post-COVID-19 Condition. A Systematic Review With Meta-analysis. Arch Phys Med Rehabil. 2024 Jan;105(1):138-149.
- Pouliopoulou DV. Rehabilitation Interventions for Physical Capacity and Quality of Life in Adults With Post-COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Netw Open. 2023 Sep 5;6(9):e2333838.
- PostCovid NL. Behandelingen, een oerwoud van (on)mogelijkheden. Mei 2023. www.postcovidnl.nl/nieuws/behandelingen-een-oerwoud-van-onmogelijkheden
- PostCovid NL. Regeling paramedische herstellzorg per 1 juli afgeschaft. 28 juni 2024. www.postcovidnl.nl/nieuws/regeling-paramedische-herstellzorg-1-juli-afgeschaft
- Saltzman LY, et al. Long-COVID stress symptoms: Mental health, anxiety, depression, or posttraumatic stress. Psychol Trauma. 2024 Oct;16(7):1169-1178.
- Stichting Long COVID. Onderzoeksconsortium. Geraadpleegd 11 december 2024. Zie www.stichtinglongcovid.nl/onderzoeksconsortium
- U.S. National Library of Medicine (NLM). Clinicaltrials.gov. Geraadpleegd 17 september 2024. www.clinicaltrials.gov/ct2/home
- VSG. VSG advies medisch specialistische beweegzorg post-COVID-19: herstel fysieke fitheid. November 2022. www.sportgeneeskunde.com/sportgeneeskunde-advies-nazorg-covid-19-herstel-fysieke-fitheid
- Yang et al. Complementary and alternative medicine for long COVID: a systematic review of randomized controlled trials. Ther Adv Chronic Dis 2023;14:1-15.
- ZonMw. Projecten (post-)COVID. Geraadpleegd 11 december 2024. Projecten.zonmw.nl
- Zorginstituut Nederland. Standpunt - Eerstelijns multidisciplinaire paramedische herstellzorg na COVID-19. 25 juni 2024. www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2024/06/25/standpunt-eerstelijns-multidisciplinaire-paramedische-herstellzorg-na-covid-19



5. Medicamenteuze behandeling

5.1 Wat zijn de potentiële preventieve medicamenteuze behandelingen?

Samenvatting

- Op basis van diverse observationele studies lijkt vaccinatie een beschermend effect te hebben op post-COVID.
- Op basis van diverse observationele studies lijken virusremmers tijdens de acute fase van COVID-19 een beschermend effect te hebben op post-COVID.
- Metformine lijkt op basis van één prospectieve studie een beschermend effect te hebben op post-COVID.

Resultaten

Vaccins

Er zijn diverse observationele studies uitgevoerd naar de vraag of vaccinatie voorafgaand aan een COVID-19-infectie post-COVID voorkomt. In deze studies zijn de uitkomsten van patiënten met doorbraakinfecties vergeleken met die van ongevaccineerde patiënten met COVID-19. Meerdere meta-analyses op basis van deze studies concluderen dat vaccinatie voorafgaand aan COVID-19 geassocieerd is met een verlaagd risico post-COVID (Ceban, 2023; Gao, 2022; Jennings, 2023; Tsampasian, 2023; Watanabe, 2023). Vanwege de observationele opzet van de studies is niet duidelijk of er een causaal verband bestaat tussen vaccinatie en (verlaagd) risico op post-COVID. Wel zijn er diverse hypothesen waardoor vaccinatie zou bijdragen aan een lager risico. Een verminderd risico op COVID-19 (en dus automatisch op post-COVID) speelt waarschijnlijk een rol. Mogelijk verlaagt vaccinatie ook het risico op orgaanschade door vermindering van de ernst van de acute immuunrespons en snellere klaring van het virus. Vaccinatie zou ook de productie van autoantilichamen kunnen voorkómen (Ceban, 2023). Ook een verhoogde antilichaamrespons als gevolg van vaccinatie en infectie is een mogelijke verklaring (Deng, 2022).

Een beperkt aantal studies vindt geen associatie tussen vaccinatie en het optreden van post-COVID, of slechts op een klein aantal symptomen (Arjun, 2022; Brunvoll, 2023). Een Nederlandse studie vond geen of slechts een beperkte relatie tussen een wel en niet gekregen boostervaccinatie en de ernst van de post-COVID-klachten na besmetting met de omikronvariant (de Bruijn, 2024).

Een meta-analyse over vaccins bij kinderen uit 2023 vond geen studies naar de relatie tussen vaccinatie en de kans op post-COVID bij kinderen (Piechotta, 2023). Uit een vragenlijstonderzoek bij ruim 12.000 kinderen kwamen geen aanwijzingen voor een verschil in incidentie van klachten

passend bij post-COVID bij gevaccineerde versus ongevaccineerde kinderen en jongeren tussen de 11 en 17 jaar (**Pinto Pereira, 2023**). Een prospectief cohortonderzoek vond een kleinere kans op post-COVID bij gevaccineerde kinderen (0-18 jaar), al was het effect niet significant (**Morello, 2023**). Een retrospectieve studie op een cohort van meer dan een miljoen 5 tot 17-jarigen vond wel een beschermend effect van vaccinatie op het vóórkomen van post-COVID. Het effect was groter bij adolescenten dan bij jongere kinderen en werd kleiner naarmate vaccinatie langer geleden was (**Razzaghi, 2024**).

Er zijn ook meldingen van klachten na vaccinatie die lijken op post-COVID. De algemene consensus is dat dit beeld, hoewel het qua klachten deels overeenkomt met post-COVID, moet worden gezien als een andere aandoening dan post-COVID (**Scholkmann, 2023**). Dit valt daarom buiten de scope van dit rapport.

Virusremmers

Er zijn diverse studies uitgevoerd naar de vraag of gebruik van virusremmers tijdens de acute fase van COVID-19 post-COVID voorkomt. Een meta-analyse op basis van negen observationele studies met in totaal 866.066 niet opgenomen COVID-19-patiënten concludeert dat de virusremmers zijn geassocieerd met een verlaagd risico op post-COVID. Acht geïnccludeerde studies zijn uitgevoerd met nirmatrelvir/ritonavir, twee met molnupiravir. Zeven van de negen studies toonden een significante associatie met een verlaagd risico op post-COVID, de overige twee studies toonden geen verschil aan tussen patiënten met en zonder virusremmer (**Jiang, 2024**). Ook de virusremmer ensitrelvir is in een exploratieve analyse van een fase 3-studie in verband gebracht met een verlaagd risico op post-COVID (**Yotsuyanagi, 2024**).

SSRI's

Uit een gerandomiseerde studie met 85 poliklinische patiënten met milde tot matige COVID-19 blijkt dat fluvoxamine in de acute fase de kans op vermoeidheidsverschijnselen na 3 maanden vermindert. Er was geen significant effect op andere post-COVID-symptomen, waaronder hoofdpijn, duizeligheid, angst en depressie (**Farahani, 2023**). Uit één andere klinische studie blijkt dat behandeling met fluvoxamine tijdens de acute fase van COVID-19 het risico op post-COVID niet vermindert. De onderzochte populatie bestond uit volwassenen met obesitas of overgewicht (**Bramante, 2022**).

Uit een retrospectieve studie blijkt dat SSRI-gebruikers die COVID-19 kregen, een lagere kans hadden op post-COVID dan mensen zonder SSRI's. Het maakte hierbij niet uit of de SSRI activiteit had tegen de sigma 1-receptor (die is gerelateerd aan anti-inflammatoire effecten) (**Sidky, 2022**).

Metformine

Uit één klinische studie blijkt dat behandeling met metformine tijdens de acute fase van COVID-19 het risico op post-COVID vermindert met een absolute risicoreductie van 4,1% vergeleken met placebo. De onderzochte populatie bestond uit volwassenen met obesitas of overgewicht. Metformine heeft in-vitro en in-vivo activiteit tegen SARS-CoV-2 en anti-inflammatoire en neurologische effecten (**Bramante, 2022**).

Ivermectine

Uit één klinische studie blijkt dat behandeling met ivermectine tijdens de acute fase van COVID-19 het risico op post-COVID niet vermindert. De onderzochte populatie bestond uit volwassenen met obesitas of overgewicht (**Bramante, 2022**).

Dexamethason, remdesivir, tocilizumab en methylprednisolon

Eén prospectieve cohortstudie bij 1.966 patiënten onderzocht de symptomen van post-COVID bij patiënten met en zonder behandeling in de acute fase. Patiënten met post-COVID die dexamethason en/of remdesivir kregen tijdens de acute ziekte, hadden een kortere mediane symptoomduur van post-COVID dan patiënten zonder deze behandelingen. Tocilizumab en methylprednisolon waren niet geassocieerd met een kortere symptoomduur (**Badenes Bonet, 2023**).

Aandachtspunten

Voor de inzet van geneesmiddelen geldt dat de huidige studies vooral gericht zijn op patiënten met een verhoogd risico op ernstig beloop van COVID-19, aangezien dit de patiënten zijn die in aanmerking komen voor medicamenteuze behandeling. Het is daarmee niet bekend of de effecten ook toepasbaar zijn op een populatie zonder verhoogd risico.

Lopend onderzoek

Diverse studies naar post-COVID richten zich op preventieve behandelingen, al is de focus hierop logischerwijs verminderd nu acute COVID-19 minder vaak ernstig verloopt en om behandeling vraagt. De meeste studies naar preventie komen voort uit onderzoeken bij acute COVID-19. Onderzoeken naar preventie richten zich bijvoorbeeld op supplementen en virusremmers. Zie voor een gedetailleerd overzicht van internationale en nationale studies op dit gebied bijlage 3 en bijlage 4.

Methode

Voor bovenstaande informatie is gebruikgemaakt van literatuur verzameld op drie manieren:

- Eerder verzamelde literatuur in de periode 2020-2024 ten behoeve van (o.a.) het post-COVID journaal, de eerste kennisagenda, analyses voor het Adviespanel Innovatieve behandelingen COVID-19 en activiteiten binnen het Post-COVID Netwerk Nederland.

- Aanvullende literatuursearch in oktober 2024 in PubMed.
- Interviews met onderzoekers op het gebied van post-COVID.

Bronnen

- Arjun MC, et al. Long COVID following Omicron wave in Eastern India-A retrospective cohort study. *J Med Virol*. 2023 Jan;95(1):e28214.
- Badenes Bonet D, et al. Treatment of COVID-19 during the Acute Phase in Hospitalized Patients Decreases Post-Acute Sequelae of COVID-19. *J Clin Med*. 2023 Jun 20;12(12):4158.
- Bramante CT, et al. Outpatient treatment of COVID-19 and incidence of post-COVID-19 condition over 10 months (COVID-OUT): a multicentre, randomised, quadruple-blind, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2023 Jun 8;S1473-3099(23)00299-2.
- De Bruijn S, et al. Lower prevalence of post-Covid-19 Condition following Omicron SARS-CoV-2 infection. *Heliyon*. 2024 Mar 30;10(7):e28941
- Brunvoll SH, et al. Post-acute symptoms 3-15 months after COVID-19 among unvaccinated and vaccinated individuals with a breakthrough infection. *Int J Infect Dis*. 2023 Jan;126:10-13.
- Ceban F, et al. COVID-19 vaccination for the prevention and treatment of long COVID: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2023 Jul;111:211-229.
- Deng L, et al. Risk of SARS-CoV-2 reinfection: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2022 Dec 1;12(1):20763.
- Farahani RH, Ajam A, Naeini AR. Effect of fluvoxamine on preventing neuropsychiatric symptoms of post COVID syndrome in mild to moderate patients, a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. *BMC Infect Dis*. 2023 Mar 31;23(1):197.
- Gao P, Liu J, Liu M. Effect of COVID-19 Vaccines on Reducing the Risk of Long COVID in the Real World: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Sep 29;19(19):12422.
- Jennings S, et al. A systematic review of the evidence on the associations and safety of COVID-19 vaccination and post COVID-19 condition. *Epidemiol Infect*. 2023 Aug 18;151:e145.
- Jiang J, et al. Early use of oral antiviral drugs and the risk of post COVID-19 syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *J Infect*. 2024 Aug;89(2):106190.
- Morello R, et al. Risk factors for post-COVID-19 condition (Long Covid) in children: a prospective cohort study. *EClinicalMedicine*. 2023 May;59:101961.
- Piechotta V, et al. Safety and effectiveness of vaccines against COVID-19 in children aged 5-11 years: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023 Jun;7(6):379-391.

- Pinto Pereira SM, et al. Post-COVID-19 condition at 6 months and COVID-19 vaccination in non-hospitalised children and young people. Arch Dis Child. 2023 Apr;108(4):289-295.
- Razzaghi H, et al. Vaccine Effectiveness Against Long COVID in Children. Pediatrics. 2024 Apr 1;153(4):e2023064446.
- Scholkmann F, et al. COVID-19, post-acute COVID-19 syndrome (PACS, “long COVID”) and post-COVID-19 vaccination syndrome (PCVS, “post-COVIDvac-syndrome”): Similarities and differences. Pathol Res Pract. 2023 Jun;246:154497.
- Sidky H, et al. Assessing the Effect of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in the Prevention of Post-Acute Sequelae of COVID-19. MedRxiv. 21 November 2022 (preprint).
- Stichting Long COVID. Onderzoeksconsortium. Geraadpleegd 11 december 2024. Zie www.stichtinglongcovid.nl/onderzoeksconsortium
- Tsampasian V, et al. Risk Factors Associated With Post-COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med. 2023 Jun 1;183(6):566-580.
- U.S. National Library of Medicine (NLM). Clinicaltrials.gov. Geraadpleegd 17 september 2024. www.clinicaltrials.gov/ct2/home
- Watanabe A, Iwagami M, Yasuhara J, Takagi H, Kuno T. Protective effect of COVID-19 vaccination against long COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. Vaccine. 2023;41(11):1783-1790.
- Yotsuyanagi H, et al. Prevention of post COVID-19 condition by early treatment with ensitrelvir in the phase 3 SCORPIO-SR trial. Antiviral Res. 2024 Sep;229:105958.
- ZonMw. Projecten (post-)COVID. Geraadpleegd 11 december 2024. Projecten.zonmw.nl

5.2 Wat zijn de potentiële medicamenteuze behandelingen bij post-COVID-klachten?

Samenvatting

- Diverse richtlijnen adviseren geen medicamenteuze behandeling van post-COVID-klachten.
- Coronavaccins lijken geen positief effect te hebben op bestaande post-COVID-klachten.
- Er is nog geen bewijs voor positieve effecten van geneesmiddelen bij post-COVID-klachten uit goed opgezette klinische studies. Wel zijn er aanwijzingen dat bepaalde geneesmiddelen en hyperbare zuurstof mogelijk gunstige effecten hebben. Ook is behandeling op basis van symptomen of symptoomclusters mogelijk (zie hoofdstuk 3).
- In de dagelijkse praktijk worden verschillende behandelingen bij post-COVID offlabel toegepast, waaronder hyperbare zuurstof en diverse geneesmiddelen (waaronder SSRI's, lage dosis naltrexon en antihistaminica).
- Er wordt nog een breed scala aan geneesmiddelen en voedingssupplementen voor de behandeling van (specifieke) post-COVID-klachten onderzocht.

Resultaten

Richtlijnen

De Nederlandse richtlijnen bevelen medicamenteuze behandeling van post-COVID-klachten niet aan. De multidisciplinaire richtlijn *COVID-19* (2023) beveelt een medicamenteuze behandeling met systemische corticosteroïden, inhalatiemedicatie, antitrombotica, pijnstillers, anti-fibrotische medicatie of vitaminesuppletie niet aan voor het bevorderen van het herstel bij patiënten met langdurige klachten na COVID-19. Dit geldt ook voor COVID-19-vaccinatie bij bestaande post-COVID. Daarnaast beveelt deze richtlijn (systemische of nasale) corticosteroïden niet aan bij patiënten met persisterend reukverlies (≥ 4 weken) (FMS, 2023). De NHG-Standaard *Langdurige klachten na COVID-19* (2022) bespreekt alleen niet-medicamenteuze behandelingen (NHG, 2022).

In de praktijk proberen patiënten met post-COVID wel allerlei geneesmiddelen en voedingssupplementen uit. PostCovid NL, de patiëntenvereniging voor mensen met post-COVID, heeft met een vragenlijstonderzoek gepeild welke behandelingen Nederlandse patiënten hebben uitprobeerde. Naast reguliere behandelingen had 96% van de patiënten ook iets anders geprobeerd om het herstel te bevorderen. Van alle deelnemers heeft 60% een voedingssupplement gebruikt (vooral vitamine D), 30% homeopathische medicatie en 14% een serotonineheropnameremmer (SSRI). Ongeveer 20% van de gebruikers van voedingssupplementen en ruim 30% van de homeopathiegebruikers ervaarde een langdurig positief effect (langer dan 6 weken) op energie

en vermoeidheid. Van de SSRI-gebruikers ervaarde ruim 40% een langdurig effect op hersenmist, vergeetachtigheid en overprikkeling (**PostCovid NL, 2023**).

Behandelingen voor de specifieke klachten PEM, cognitieve klachten, orthostatische intolerantie (waaronder POTS) en uitputting zijn besproken in hoofdstuk 3. In dit hoofdstuk beschrijven we de medicamenteuze behandeling van andere symptomen en/of algemene klachten van post-COVID bij volwassenen. Gerandomiseerde studies naar medicatie bij kinderen (met uitzondering van medicatie bij POTS, zie hoofdstuk 3) ontbreken vooralsnog. De bevindingen van de studies presenteren we op alfabetische volgorde van medicatie. In tabel 5.1 zijn verdere details te vinden over de opzet van de besproken klinische studies.

AXA1125

In een kleine gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase 2a-pilotstudie is het effect van AXA1125 op vermoeidheidsklachten bij post-COVID bestudeerd. AXA1125 is een orale endogene metabolische modulator, bestaande uit vijf aminozuren en N-acetylcysteïne. Het wordt verondersteld te leiden tot een verbeterde mitochondriale functie en verminderde oxidatieve stress. De studie is uitgevoerd bij 41 post-COVID-patiënten bij wie vermoeidheidsklachten de dominante klachten waren. Patiënten kregen tweemaal daags 33,9 g AXA1125 oraal (vloeibare suspensie) of placebo gedurende 4 weken met een follow-upperiode van 2 weken. AXA1125 had geen effect op het spierherstel na matige inspanning, maar gaf wel significante lagere vermoeidheidsscores (gemeten met CFQ-11 vragenlijst) dan placebo. Elf patiënten met AXA1125 (52,4%) en vier patiënten met placebo (20,0%) meldden bijwerkingen van de behandeling. Geen enkele bijwerkingen was ernstig of leidde tot stoppen van de behandeling (**Finnigan, 2023**). Een fase 3-studie wordt gepland.

Antidepressiva

Van de 552 patiënten met post-COVID die deelnamen aan het vragenlijstonderzoek van PostCovid NL, gebruikte 14% een SSRI. Hiervan rapporteerde 42% een positief effect. De respondenten gaven aan dat vooral hersenmist, vergeetachtigheid en overprikkeling verminderden (**PostCovid NL, 2023**). In een exploratieve Nederlandse studie rapporteerde 63,4% van de post-COVID patiënten een positief effect van SSRI's. De patiënten hadden zelf aangegeven interesse te hebben in een behandeling met SSRI's en hebben hun ervaringen gedeeld via een vragenlijst (**Rus, 2023**).

Er zijn vier studies verschenen naar het effect van vortioxetine op depressieve klachten bij post-COVID. In een Italiaanse retrospectieve cohortstudie is het effect van vortioxetine bestudeerd bij 80 patiënten

met een post-COVID-gerelateerde depressie. Vortioxetine leidde tot een vermindering van de depressieve klachten. Ook verbeterden het cognitief functioneren en de fysieke kenmerken van de depressie. Er was ook een significante vermindering van ontstekingswaarden. De dosering was 5-20 mg per dag gedurende minimaal 3 maanden (Di Nicola, 2023).

In een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie met 149 post-COVID-patiënten leidde vortioxetine (5-20 mg) gedurende 8 weken tot een significante verbetering van cognitieve functies, depressieve klachten en kwaliteit van leven (McIntyre, 2024). Post-hoc analyses toonden ook een significante verbetering van depressieve klachten aan. De effecten waren het meest uitgesproken bij patiënten met verhoogde ontstekingswaarden, metabole verstoring en verhoogde BMI (Kwan, 2024; Le, 2024).

Antihistaminica

Er zijn twee studies verschenen naar het effect van antihistaminica bij post-COVID. Van antihistaminica wordt verondersteld dat ze onder andere ingrijpen op een verhoogde afgifte van inflammatoire cytokines vanuit onder andere mestcellen (Davis, 2023). Uit een niet-gecontroleerde observationele studie blijkt dat een deel van de patiënten met post-COVID klinische verbetering rapporteert na gebruik van antihistaminica. Van de 65 deelnemers die waren hersteld van milde COVID-19, hadden 49 deelnemers post-COVID-klachten. Deze patiënten kregen een combinatie van een H1-antagonist (tweemaal daags 10 mg loratadine of 180 mg fexofenadine) en een H2-antagonist (eenmaal daags 40 mg famotidine of 300 mg nizatidine) gedurende minimaal 4 weken. 72% van de patiënten met post-COVID meldde een klinische verbetering met antihistaminica. De onderzoekers keken ook naar T-celveranderingen bij post-COVID en de relatie tussen het effect van antihistaminica en T-celprofilering. Patiënten met post-COVID-klachten hadden een verminderd aantal CD4⁺ en CD8⁺ geheugencellen en een verhoogde expressie van PD-1 op centrale geheugencellen. Bij asymptomatische deelnemers waren alleen CD8⁺ geheugencellen verminderd en was er meer CD-28-expressie op centrale geheugencellen. Er was geen duidelijk onderscheid in T-celprofilering tussen patiënten met en zonder effect van antihistaminica (Glynn, 2022).

In een gerandomiseerde, placebogecontroleerde Iraanse studie is het effect van famotidine op cognitieve stoornissen, depressie en angst bij patiënten met post-COVID bestudeerd. Vijftig patiënten met een voorgeschiedenis van ziekenhuisopname en een verlaagde score op een Minimal Mental State Examination (MMSE)- of Montreal Cognitive Assessment (MoCA)-test namen deel aan het onderzoek. Patiënten kregen tweemaal daags 40 mg famotidine of placebo gedurende 12 weken. Na 6 en 12 weken hadden patiënten in de famotidinegroep

significanter hogere MMSE- en MoCA-scores dan patiënten in de placebogroep. Er waren geen klinisch relevante effecten op depressieve en angstklachten (Momtazmanesh, 2023).

Antihistaminica worden toegepast bij het mestcelactivatiesyndroom (MCAS), een symptoom dat ook voorkomt bij post-COVID (Sumantri, 2023).

BC007

BC007 is een nog niet geregistreerd geneesmiddel tegen een vorm van hartfalen door auto-antilichamen tegen G-eiwit-gekoppelde receptoren (GPCR) (C-support, 2022; Hohberger, 2021). In een case report beschrijven Hohberger et al. de effectiviteit van een eenmalige behandeling met BC007 bij een post-COVID-patiënt met een positieve test op verschillende auto-antilichamen tegen GPCR. Behandeling leidde tot inactivatie van de auto-antilichamen, wat gepaard ging met een verbetering van de vermoeidheidssymptomen, smaak en retinale capillaire circulatie (Hohberger, 2021).

Corticosteroïden

In een studie met veertien patiënten is een immuunprofilering uitgevoerd voor en na een vierdaagse orale prednisonkuur (30 mg/dag). Negen patiënten hadden aanhoudende symptomen na milde COVID-19, vijf patiënten niet. De patiënten met post-COVID-klachten vertoonden immunologische veranderingen met betrekking tot aangeboren en adaptieve immuuncelpopulaties en wijzigingen in dendritische cellen, monocyt en T-cellen. De prednisonkuur zorgde ervoor dat deze veranderingen ongedaan werden gemaakt en leidde tot klinische verbetering van aanhoudende symptomen. Dit hield 4 maanden na de behandeling aan. De onderzoekers concluderen hieruit dat er een immunopathogene basis is voor post-COVID-klachten en suggereren dat corticosteroïden in deze situatie effectief kunnen zijn (Utrero-Rico, 2021).

Corticosteroïden en overige middelen bij aanhoudende reukstoornissen

Er zijn diverse studies uitgevoerd naar de behandeling van aanhoudende reukstoornissen na COVID-19. Asvapoositkul et al. beschrijven in een meta-analyse de effectiviteit van intranasale en orale corticosteroïden op basis van zes studies met in totaal ruim 900 deelnemers. Op basis van inflammatoire veranderingen in de reukspleten van patiënten met reukstoornissen lijkt er een rol weggelegd voor intranasale en orale corticosteroïden. De meta-analyse laat echter zien dat een behandeling met intranasale of orale corticosteroïden naast reuktraining geen toegevoegde waarde heeft (Asvapoositkul, 2023). Ook twee andere studies met respectievelijk 70 en 237 patiënten toonden geen verbetering van de reuk met intranasale corticosteroïden in vergelijking met een zoutoplossing (Hosseinpour, 2022; Tragoonrunsea, 2022).

Capra et al. beschrijven in een systematische review en meta-analyse de effectiviteit van het supplement palmitoylethanolamide en luteoline (PEA-LUT) gecombineerd met een reuktraining op basis van vijf studies met in totaal 441 patiënten. De werking van de combinatie wordt verondersteld te berusten op een vermindering van de neuro-inflammatie veroorzaakt door SARS-CoV-2. PEA-LUT toonde een significante verbetering van de olfactorische functie, vergeleken met placebo. Voor het bereiken van statisch significante voordelen lijkt een minimale therapieduur van 30 dagen nodig te zijn (Capra, 2023).

Intranasaal insuline lijkt aanhoudende reukstoornissen na COVID-19 te verbeteren. Zestien patiënten kregen twee keer per week NPH-insuline in de neusholte via een gelatinespons. Na een maand verbeterden de reukscores. De werking berust mogelijk op beïnvloeding van de centrale insulinereceptoren die mogelijk betrokken zijn bij de reukperceptie, en op een toename van groeifactoren die leiden tot regeneratie van reukmucosa (Cherobin, 2023).

Bloedplaatjesrijk plasma lijkt eveneens reukstoornissen na COVID-19 te verbeteren. De werking wordt verondersteld te berusten op de aanwezigheid van groeifactoren in het plasma. De effecten op de reuk zijn divers. In een gerandomiseerde studie met 26 patiënten verbeterde intranasale injectie van bloedplaatjesrijk plasma de geurdiscriminatie, maar niet de geuridentificatie of drempel (Yan, 2022). In een andere gerandomiseerde studie met 25 patiënten verbeterde intranasaal bloedplaatjesrijk plasma de geurdrempel (Demirag, 2023). Een recente gerandomiseerde studie met 83 deelnemers toonde een significante verbetering in geuridentificatie aan (Duffy, 2024).

Cerebrolysine (een nootropic of 'smart drug') als aanvulling op reuk- en smaaktrainingen bleek in een prospectieve gerandomiseerde studie met 250 patiënten bij een ruime meerderheid van de patiënten een volledig herstel te geven. De werking wordt verondersteld te berusten op herstel van neuronen door een toename van neurotrope factoren (Hamed, 2023). Verder zijn mogelijke positieve effecten op reukstoornissen beschreven voor intranasaal ethyleendiaminetetra-azijnzuur (EDTA; Abdelazim, 2022) en intranasaal natriumgluconaat (Abdelazim, 2022).

Onderzochte geneesmiddelen zonder positieve effecten op reukstoornissen zijn oraal gabapentine (Mahadev, 2023), alfaliponzuur (Pinheiro Figueiredo, 2024) en de combinatie van melatonine, multivitaminen en natriumcitraat (Cristine, 2024).

HELP-afereze

Heparine-geïnduceerde extracorporeale LDL/fibrinogeen precipitatie (HELP)-afereze is een techniek waarbij bloed via een heparinefilter

gezuiverd wordt van onder andere virusdeeltjes, amyloïde fibrinogeen en cytokines. Deze techniek kan de doorbloeding en zuurstofvoorziening van organen verbeteren (**C-support, 2022; Jaeger, 2022**). Achleitner et al. hebben in een aantal cohorten van post-COVID-patiënten de effectiviteit van HELP-afarese met antistollingsmedicatie onderzocht. Bij patiënten met een klinische verbetering na twee cycli van HELP-afarese was er een associatie met vermindering van autoantilichamen, lipiden en ontstekingsmarkers. Ook was er minder fibrinogeen en aggregatie van erythrocyten en fibrinevezels (**Achleitner, 2023**). In een Cochrane systematische review stellen Vos et al. dat er geen betrouwbaar onderzoek is dat aantoont dat amyloïd fibrin(ogeen) deeltjes bijdragen aan de pathofysiologie van post-COVID. Er is daarom geen reden om deze deeltjes bij post-COVID-patiënten te verwijderen (**Vos, 2023**).

Hyperbare zuurstof

Diverse studies onderzochten het effect van hyperbare zuurstoftherapie op post-COVID-klachten. Hyperbare zuurstoftherapie is een behandeling waarbij een patiënt via een masker 100% zuurstof inademt bij een druk die hoger is dan de normale omgevingsdruk. Door de verhoogde druk neemt het lichaam vijf tot tien keer meer zuurstof in het bloedplasma op dan normaal. Hyperbare zuurstof heeft onder andere invloed op inflammatoire en cytokineresponsen en diverse cellulaire mechanismen. Ook kan neuroplasticiteit en perfusie door angiogenese verbeteren (**Paganini, 2020; Gottfried, 2021; Zilberman, 2022; Katz, 2024; Wu, 2024**). De behandeling vindt meestal plaats in 40 sessies van 2 uur gedurende 8 weken (**C-support, 2023**).

In een systematische review beschrijven Wu et al. de bevindingen van tien klinische studies met hyperbare zuurstoftherapie, waarvan drie gerandomiseerde klinische studies. De meeste studies vonden dat hyperbare zuurstoftherapie de kwaliteit van leven, vermoeidheid, cognitie, neuropsychiatrische symptomen en cardiopulmonale functie kan verbeteren bij post-COVID-patiënten. Er waren geen ernstige bijwerkingen. De meest voorkomende nadelige effecten waren hoesten en ongemak op de borst. De verbeteringen zijn mogelijk geassocieerd met geïnduceerde neuroplasticiteit en verminderde neuro-inflammatie. Sommige onderzoekers rapporteerden bovendien dat de klinische verbeteringen correleerden met neuropathische veranderingen (**Wu, 2024**).

Uit een recentere publicatie met 31 post-COVID-patiënten, niet meegenomen in het review, blijkt dat de verbetering van de kwaliteit van leven na hyperbare zuurstoftherapie minimaal één jaar aanhoudt. Dit gold met name voor de slaapkwaliteit, neuropsychiatrische symptomen en pijnsymptomen (**Hadanny, 2024**).

Immunoabsorptie

Een observationele studie toont aan dat IgG-depletie via immunoabsorptie bij post-COVID patiënten met een ME/CVS-achtig beeld klachten kan verbeteren. De therapie wordt verder onderzocht in gerandomiseerde klinische studies (Stein, 2023).

Naltrexon

Een lage dosering naltrexon wordt verondersteld immunomodulerende activiteit te hebben en vermindert klachten bij onder andere ME/CVS (Dietz, 2024). In een pre-post cohortstudie is de veiligheid en effectiviteit van een lage dosis naltrexon onderzocht. Er namen 52 patiënten met post-COVID-klachten deel aan het onderzoek. Zij kregen gedurende 2 maanden naltrexon, de eerste maand 1 mg per dag, de tweede maand 2 mg per dag en in sommige gevallen de derde maand 3 mg per dag. Patiënten rapporteerden hun beperkingen en klachten met de Likert scale vragenlijst. Bij deze patiënten lijkt een lage dosis naltrexon de klachten te verminderen en de beperkingen door post-COVID-klachten te verbeteren (O'Kelly, 2022). In een retrospectieve cohortstudie werden verschillende behandelingen vergeleken bij post-COVID-patiënten. Bij 108 patiënten met amitriptyline, lage dosis naltrexon, duloxetine of fysiotherapie werden verbeteringen in vermoeidheid, pijn, dyspneu en hersenmist geëvalueerd. Zowel vermoeidheid als pijn waren verbeterd bij patiënten met een lage dosis naltrexon. Met amitriptyline verbeterde alleen de vermoeidheid (Tamariz, 2024).

Sulodexide

In een prospectieve quasi-experimentele studie is het effect van sulodexide op de verminderde endotheelfunctie bij post-COVID-patiënten onderzocht. Sulodexide is een sterk gezuiverd mengsel van glycosaminoglycaan (bevat 'fast-moving' heparine en dermatansulfaat). Het middel wordt verondersteld een gunstig effect te hebben op het fibrinolytische systeem, bloedplaatjes, endotheelcellen en ontsteking in arteriële en veneuze perifere ziekten. Post-COVID-patiënten met een bewezen endothele dysfunctie kregen tweemaal daags 250 lipasemische eenheden (gelijk aan ongeveer 25 mg) gedurende 21 dagen (n=144) of geen medicamenteuze behandeling (n=146). Na 21 dagen verlichte sulodexide de symptomen pijn op de borst en hartkloppingen en verbeterde de endothele functie in vergelijking met de controlebehandeling. De verbetering van de endothele functie was gecorreleerd met het herstel van pijn op de borst en hartkloppingen (Charfeddine, 2022).

Vaccins

Er zijn diverse studies uitgevoerd naar vaccinatie bij bestaande post-COVID. Twee verschillende meta-analyses beschrijven de bevindingen op

basis van respectievelijk negen en zes studies (Ceban, 2023; Watanabe, 2023). In de meeste gevallen leek vaccinatie geen positief effect te hebben. Wel kwam verbetering van klachten vaker voor dan verslechtering van klachten. In een later verschenen placebogecontroleerde studie met in totaal 910 patiënten verminderde vaccinatie de ernst van de symptomen van post-COVID en het effect van post-COVID op het sociale-, professionele- en gezinsleven van patiënten na 120 dagen (Tran, 2023).

Virusremmers

In een gerandomiseerde studie is het effect van nirmatrelvir/ritonavir onderzocht bij 155 (vooral gevaccineerde) patiënten met post-COVID-klachten. Behandeling met nirmatrelvir-ritonavir (tweemaal daags 300/100 mg) gedurende 15 weken leverde geen significante verbetering op van vermoeidheid, hersenmist, lichaamsspijnen, cardiovasculaire symptomen, kortademigheid of gastro-intestinale symptomen in vergelijking met placebo (Geng, 2024).

Voedingssupplementen

Van diverse voedingssupplementen wordt verondersteld dat ze een positieve invloed kunnen hebben op post-COVID-klachten. Tot nu toe ontbreken echter gerandomiseerde studies. In een overzichtsartikel beschrijven Perez de la Lastra et al. de mechanismen en potentiële rol van hydroxytyrosol en L-arginine bij post-COVID. De antioxidante, ontstekingsremmende en immunostimulerende eigenschappen worden verondersteld gunstig te zijn bij post-COVID-klachten als gevolg van ontstekingen en oxidatieve stress (Perez de la Lastra, 2023). Scarpellini en Tack beschrijven de gastro-intestinale veranderingen en de potentiële effecten van het herstellen van een disbalans in darmmicrobiota door behandeling of preventie met pre-, pro-en postbiotica bij post-COVID (Scarpellini, 2023). Positieve effecten werden ook waargenomen in een recente pilotstudie met geïnactiveerde probiotica (Docampo, 2024). In een retrospectieve studie met 44 post-COVID-19-patiënten zijn de effecten van een combinatie van lactoferrine, lysozyme, lactobacillus, resveratrol, vitamines en oligo-elementen (PIRV-F20®) op het inspanningsvermogen onderzocht. Patiënten die het combinatiepreparaat gedurende minimaal zes weken gebruikten, vertoonden een significante verbetering in het inspanningsvermogen (Marra, 2024).

Lopend onderzoek

Diverse studies naar post-COVID richten zich op medicamenteuze behandeling. In Nederland worden in de RECLAIM-studie colchicine, metformine en minocycline onderzocht als medicamenteuze behandeling bij post-COVID. Er lopen ook nog diverse studies naar het effect van vaccinatie bij bestaande post-COVID-klachten (EUTrialsregister, 2022; COVIDkids, 2022). Zie voor een gedetailleerd overzicht van internationale en nationale studies op dit gebied bijlage 3, bijlage 4 en Altman (2023).

Tabel 5.1. Kenmerken en uitkomsten klinische studies.

Study	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention	Comparison/Control	Outcome measured and effect size	Conclusions	Conflict of interests
Publications							
Finnigan, 2023	Study type double-blind, randomised controlled phase 2a pilot study Setting Single-centre hospital setting Country UK Financial support Axcella Therapeutics	Participants: • 18-64 years • clinically suspected COVID-19 ≥ 12 weeks prior to screening • displayed fatigue pre-dominant Long COVID, as defined by a total fatigue (bimodal) score of ≥ 8 on the CFQ-11 • with a post-exertional skeletal muscle phosphocreatine recovery rate constant [τPCr] >50 s	AXA1125 33.9g twice daily for 4 weeks (n=21)	Placebo (n=20)	Primary: No significant change in τPCr (measure for mitochondrial respiration) from baseline to Day 28. Secondary: AXA1125 was associated with significantly reduced day 28 CFQ-11 fatigue score compared with placebo (least squares mean difference [LSMD] -4.30; 95% confidence interval (95% CI) -7.14, -1.47; $P = 0.0039$). No significant change from baseline in distance covered during a 6-min walk test.	Although treatment with AXA1125 did not improve the primary endpoint compared to placebo, there were significant improvements in fatigue-based symptoms among patients living with Long COVID following a four-week treatment period.	Four authors are employees of Axcella Therapeutics, two received consultancy fees or research support.
Di Nicola, 2023	Study type retrospective study Setting Routine clinical practice Country Italy Financial support partially supported by Lundbeck Italy	Participants: • age ≥ 18 years • primary diagnosis of a major depressive episode (MDE), according to DSM-5 criteria emerged in the first 6 months following SARS-CoV-2 infection (confirmed by positive PCR) • at least moderate symptoms according to Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) total score ≥ 14	Vortioxetine 5-20 mg/day (10.1$\pm$4.1 mg/day; at least for 3 months) (n=80)	--	• reduction of depressive symptoms (HDRS, $p < 0.000$) • significant improvement of physical features (all measurements $p < 0.001$) and cognitive functioning (DDST, $p = 0.02$; PDQ-D5, $p < 0.001$) • significant reductions in inflammatory indexes	Vortioxetine might be a favourable therapeutic choice in post-COVID-19 patients with MDE because of its beneficial effects on physical complaints and cognition, features that appear to be specifically affected in relation to SARS-CoV-2 infection, and its good safety/tolerability profile.	Two authors were consultants/speaker or received research grants from several companies.
McIntyre, 2024 Post-hoc analyses: Kwan, 2024 Le, 2024	Study type randomized placebo controlled trial Setting Country Canada Financial support Sponsored by Lundbeck A/S, Denmark	Participants: • age ≥ 18 years • a history of confirmed SARS-CoV-2 infection • symptoms of World Health Organization (WHO)-defined post-COVID-19 condition	Vortioxetine 5-20 mg/day during 8 weeks (n=75)	Placebo (n=74)	• significant treatment $\times$ time interaction in favor of vortioxetine with baseline c-reactive protein (CRP) as a moderator • significant improvement in Digit Symbol Substitution Test scores in those whose baseline CRP was above the mean • significant improvement in measures of depressive symptoms and HRQoL	Although vortioxetine did not improve cognitive function in the unadjusted model, when adjusting for CRP, a significant pro-cognitive effect was observed; antidepressant effects and improvement in HRQoL in this debilitating disorder were also noted.	Several authors were consultants/speaker or received research grants from several companies.
Glynn, 2022	Study type preliminary observational study Setting Single medical outpatient clinic Country UK Financial support Philanthropic donations from The Dominions Group (to The Physicians' Clinic) and Sir Peter Wood (to the UCL Cancer Institute)	Patients with long COVID (symptoms >84 days following acute COVID-19 infection): physician or laboratory diagnosis Almost all patients were polysymptomatic (95.8%), as described by others, with an average of 4.58/11 typical symptoms (range 1-10); average symptom duration was 268.9 days (range 87-402)	H1: loratadine 10 mg two times per day or fexofenadine 180 mg two times per day for a minimum of 4 weeks or H2: famotidine 40 mg once daily or nizatidine 300 mg once daily for a minimum of 4 weeks (n=26)	Ongoing care (n=23)	Treatment reduced average symptom to 2.68/11 (range 0-6/11). The mean time to response was 29.6 days (median 26 days; range 6-89 days). 72% of the patients experienced a reduction in symptoms. Patients reported improvements in all symptoms except dysautonomia. Untreated patients: 26% some spontaneous improvement in symptoms, 65% reported no change.	Our observations encourage further detailed clinical studies of the potential benefit of antihistaminic therapy.	No conflicts of interest declared.

Vervolg Tabel 5.1. Kenmerken en uitkomsten klinische studies.

Study	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention	Comparison/Control	Outcome measured and effect size	Conclusions	Conflict of interest
Publications							
Montazm-nesh, 2023	Study type randomised controlled trial Setting -- Country Iran Financial support Tehran University of Medical Sciences		Famotidine 40 mg twice daily for 12 weeks (n=25)	Placebo (n=25)	Famotidine compared to placebo at weeks 6 and 12: • higher MMSE scores ($p = 0.014$, $p < 0.001$, resp.) • higher scores of the MoCA scale ($p = 0.001$, $p < 0.001$, resp.) • a larger reduction of the HAM-D scale ($p = 0.009$, $p = 0.02$, resp.) • larger reduction in the HAM-A scale scores ($p = 0.04$, $p = 0.02$, resp.)	Our study supports safety and efficacy of famotidine in treating cognitive impairment, depression and anxiety symptoms induced by COVID-19.	No conflicts of interest declared.
Utrero-Rico, 2021	Study type Pre-post intervention Setting -- Country Spain Financial support Instituto de Salud Carlos III, Spanish Ministry of Science and Innovation; co-financed by the European Development Regional Fund "A way to achieve Europe"; Operative Program Intelligent Growth 2014-2020, by Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid (CIVICO study 2020/0082) and by the imas12 study 2021/055	Patients who had mild acute COVID-19 (3-13 months before) with persistent symptoms (arthralgia, myalgia, dyspnea, asthenia, paresthesia, dizziness, anxiety, insomnia, headache, brain fog, anosmia and/or dysgeusia)	Prednisone 30 mg/day for 4 days (n=8)	Same patients before intervention (n=8) Post-COVID-19 patients without persistent symptoms (n=5)	Persistent symptoms were accompanied by a pro-inflammatory phenotype characterized by increased expression of dendritic cells and augmented expression of antigen presentation, co-stimulation, migration, and activation markers in monocytes. After treatment all patients described complete or partial recovery of their symptoms. The symptoms that improved the most were arthralgia, myalgia and asthenia. The immune alterations reverted after treatment and were maintained during 4-month. The normalization correlated with clinical amelioration.	The current work highlights a possible role for steroids in the treatment for long-COVID.	No conflicts of interest declared.
Hosseini-poor, 2022	Study type randomized placebo-controlled study Setting Non-hospital Country Iran Financial support --	Participants: • ≥ 18 years • definitive diagnosis of COVID-19 infection • persistent olfactory dysfunction between 30 to 90 days	Mometasone furoate one puff of 0.05% wt/vol intranasal spray on each side twice per day for 4 weeks (n=35)	Sodium chloride one puff of 0.65% wt/vol nasal spray on each side twice daily for 4 weeks (n=35)	No significant differences in olfactory scores (smell test and VAS scores) at baseline, 2, and 4 weeks intervals. The change of both olfactory scores at pre to post-treatment intervals and 2-4 weeks was significantly higher after mometasone. At post-treatment, the frequency of anosmia was 22.9% reduced by mometasone compared to control.	There was no significant difference in olfactory dysfunction between the two groups during follow-up. However, based on the significant between-group difference in terms of olfactory scores changes, it seems that the nasal corticosteroids may be a positive effect on the recovery process of patients who received more than 2 weeks.	--

Vervolg Tabel 5.1. Kenmerken en uitkomsten klinische studies.

Study	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention	Comparison/Control	Outcome measured and effect size	Conclusions	Conflict of interests
Publications							
Tragoon-rungsean, 2022	Study type randomised controlled study Setting hospital Country Thailand Financial support Mahidol University	COVID-19 patients >18 years old with new-onset of anosmia or hyposmia within 7 days confirmed by the reduction in smell sensation scores on the olfactory self-assessment test	Budesonide (1 mg/2ml mixed with 500 ml normal saline solution) rinsing each nostril with 125 ml twice daily for 2 weeks Or No treatment	Normal saline solution rinsing each nostril with 125 ml twice daily for 2 weeks Or No treatment	The mean differences in smell sensation scores among the three groups were not statistically significant at any follow-up period. The mean score of self-rating QOL-related smell dysfunction in the corticosteroid group was significantly better than the other groups at 1 week. The change of outcome scores showed significant improvement over time, regardless of the treatments. The median time to complete smell recovery was similar: 3 weeks.	This study emphasised that corticosteroid nasal irrigation is not superior to saline or no nasal irrigation in restoring the sense of smell in COVID-19-associated olfactory loss.	
Cherobin, 2023	Study type prospective interventional cohort with a single group Setting -- Country Brasil Financial support --	Participants: volunteers with anosmia, severe hyposmia, or moderate hyposmia for more than 60 days as sequelae of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infections	Insulin into each olfactory cleft gelatin sponges soaked with NPH insulin, 40 IU on each side; repeated twice a week for 1 month (n=16)	--	The qualitative Chemosensory Clinical Research Center test of olfaction (COT) score rose 1.53 points, p = .0001, 95% confidence interval (CI) (-2.12 to -0.94). The quantitative COT score increased by 2.00 points, p = .0002, 95% CI (-3.59 to -1.41). Global COT score had an improvement of 2.01 points, p = .00003, 95% CI (-2.7 to -1.3). Glycaemic blood level dropped on average 10.4 mg/dL, p < .00003, 95% CI (8.1-12.8)	Our results suggest that the administration of NPH insulin into the olfactory cleft yields a rapid improvement in the sense of smell of patients suffering from persistent post-COVID-19 olfactory dysfunction. Moreover, the procedure seems to be safe and tolerable.	No conflicts of interest declared.
Yan, 2022	Study type multi-institutional, randomized controlled trial Setting -- Country USA Financial support --	Patients with COVID-19 who had objectively measured smell loss (University of Pennsylvania Smell Identification Test [UPSIT] ≤ 33) between 6 and 12 months	Three intranasal injections of platelet-rich plasma (PRP) into the olfactory clefts (n = ?) (total n=26)	Three intranasal injections of sterile saline into the olfactory cleft (n = ?)	PRP treatment resulted in a 3.67-point (95% CI: 0.05-7.29, p = 0.047) greater improvement in olfaction compared with the placebo group at 3 months and a higher response rate (57.1% vs 8.3%, odds ratio 12.5 [95% exact bootstrap confidence interval, 2.2-116.7]). There was a greater improvement in smell discrimination following PRP treatment but no difference in smell identification or threshold.	Olfactory function following COVID-19 can improve spontaneously after 6 months and can improve to a greater extent with PRP injection.	?
Demirag, 2023	Study type randomized trial Setting -- Country Turkey Financial support --	Patients over 18 years of age with post-COVID olfactory dysfunction over 1 year whose complaints did not improve with intranasal steroids and D-panthenol/vitamin A combination nasal sprays with olfactory rehabilitation training for 1 month	Platelet-rich plasma injection on the olfactory cleft (a single dose of 1 ml) (n=12)	Control (no additional treatment) (n=13)	In the platelet-rich plasma group, the mean smell detection threshold score increased from 5.63 (SD 0.68) to 6.46 (SD 0.45), and the mean smell identification test score increased from 11.42 (SD 1.17) to 15.17 (SD 0.39). In the control group, the mean smell detection threshold score changed from 5.69 (SD 0.66) to 5.77 (SD 0.70), and the mean smell identification test score changed from 11.20 (SD 1.12) to 11.85 (SD 1.57). Post-hoc analysis revealed that similar mean smell detection threshold (mean difference 0.07; p=0.994) and smell identification test (mean difference -0.50; p=0.703) scores were transformed into a significant difference between groups (smell detection threshold mean difference 0.69; p=0.037; smell identification test mean difference 3.32; p<0.001).	At the end of the first month, there was a significant improvement in olfactory threshold values in the platelet-rich plasma group compared to the control group.	No conflicts of interest declared.

Vervolg Tabel 5.1. Kenmerken en uitkomsten klinische studies.

Study	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention	Comparison/Control	Outcome measured and effect size	Conclusions	Conflict of interests
Publications							
Duffy, 2024	Study type single-blinded, randomized controlled trial Setting -- Country USA Financial support Thomas Jefferson University Provost Grant	Adult patients with olfactory dysfunction (OD) ≥6 months secondary to COVID-19 with Brief Smell Identification Test (BSIT) scores of ≤8/12 or SCENTinel odor intensity of ≤40/100	Three, monthly platelet-rich plasma (PRP) injections into bilateral olfactory clefts (n=42)	Placebo (n=41)	PRP patients experienced a statistically significant increase in BSIT scores from baseline at months 5-9, 11, and 12, while placebo patients did not (p < 0.05). However, total BSIT scores were similar between the two groups throughout the study. Neither the SCENTinel odor intensity scores nor the change from baseline were significantly different between the treatment groups. At month 12, PRP patients experienced minor improvement in OD-related quality-of-life compared with placebo.	Topical PRP is a safe, experimental treatment for OD in humans. PRP may impact odor identification in post-COVID-19 OD patients.	
Hamed, 2023	Study type prospective randomized trial Setting -- Country Egypt Financial support	Post-COVID patients with smell and taste disorders	Cerebrolysin (5ml/d (M), 5d/week) and practiced olfactory and gustatory trainings only, for ≥8-24 weeks (n=150)	Practiced olfactory and gustatory trainings only, for ≥8-24 weeks (n=100)	Recovery was complete in 61.5% (n=80) with cerebrolysin therapy and partial in 17% (n=22). There was no recovery with trainings only. There were no predictors for recovery.	Cerebrolysin had fast, promising, and constant effect, with cure rate of >60%. This might be due to its ability to initiate and enhance neuronal regeneration and reorganization of sensory epithelia.	No conflicts of interest declared.
Achleitner, 2023	Study type cohort study Setting -- Country Germany Financial support German Research Foundation	Patients with fatigue symptoms for at least twelve weeks	Therapeutic apheresis (filtration-based; INUS-pheresis) treated twice at an interval of 3 weeks; each treatment lasted an average of 114 min and the patients received 8000 E Heparin per treatment (n=27)	--	In patients that reported a significant improvement following two cycles of therapeutic apheresis, there was a significant reduction in neurotransmitter autoantibodies, lipids, and inflammatory markers. We observed a 70% reduction in fibrinogen, and following apheresis, erythrocyte rouleaux formation and fibrin fibers largely disappeared.	This is the first study demonstrating a pattern of specific biomarkers with clinical symptoms in this patient group. It may therefore form the basis for a more objective monitoring and a clinical score for the treatment of Long-Covid and other post-infectious syndromes.	No conflicts of interest declared.
Hadanny, 2024	Study type longitudinal long-term follow-up Setting -- Country Israel Financial support Shamir Medical center, Israel	Patients with reported post COVID-19 cognitive symptoms, who underwent 40 daily sessions of hyperbaric oxygen therapy (HBOT)	40 daily sessions of HBOT more than 1 year ago (n=31)	--	Quality of life, assessed using the short form-36 (SF-36) questionnaire revealed, that the long-term results exhibited a similar magnitude of improvement as the short-term outcomes following HBOT across most domains (sleep, neuropsychiatric symptoms, pain).	The results indicate HBOT can improve the quality of life, quality of sleep, psychiatric and pain symptoms of patients suffering from long COVID. The clinical improvements gained by HBOT are persistent even 1 year after the last HBOT session.	One author was an employee and another one a shareholder of AVIV Scientific Ltd.

Vervolg Tabel 5.1. Kenmerken en uitkomsten klinische studies.

Study	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention	Comparison/Control	Outcome measured and effect size	Conclusions	Conflict of interests
Publications							
O'Kelly, 2022	Study type interventional pre-post cohort study Setting single center Country Ireland Financial support Health Research Board	Patients were ≥ 18 years old, and had symptoms for at least six months after (and due to) an initial diagnosis of COVID-19	Naltrexone 1 mg once daily for one month, the dose was increased by 1 mg monthly to a maximum of 3 mg (n=38)	--	Improvement was seen in 6 of 7 parameters measured; recovery from COVID-19, limitation in activities of daily living, energy levels, pain levels, levels of concentration and sleep disturbance ($p \leq 0.001$). Improvement in mood approached but was not significant ($p = 0.054$)	Low dose naltrexone is safe in patients with PCS and may improve well-being and reduce symptomatology in this cohort.	Two authors declared financial support.
Tamariz, 2024	Study type retrospective cohort study Settings Post-COVID-19 clinic Country USA Financial support Funding by Office of Research and Development Health Services Research and Development Service Long COVID Practice Based Research Network	Patients in post-COVID-19 clinic	Naltrexone 1.5-4.5 mg daily (n=24) Amitriptyline 10-20 mg daily (n=41) Duloxetine 20-120 mg daily (n=17) Physical therapy (n=26)		Primary: improvement in at least 1 of the following symptoms: fatigue, pain, brain fog, or dyspnea at least 1 month after starting treatment Relative hazard of improvement for those taking low-dose naltrexone was 5.04 (95% CI, 1.22-20.77; $p = 0.02$) compared with physical therapy alone Both fatigue and pain were improved in patients taking low-dose naltrexone	Post-COVID-19 condition symptoms may improve in patients taking medications adapted from myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome.	No conflicts of interest declared.
Charfeddine, 2022	Study type prospective quasi-experimental study Setting multicentre Country Tunisia Financial support --	Patients (≥18 years) - with a confirmed diagnosis of COVID-19 infection in the past 1 to 6 months - and proven endothelial dysfunction [endothelial quality index (EQI) < 2]	Sulodexide 250 lipasemic units (LSU; approx. equivalent to 25 mg) two times a day during 21 days (n=144)	No medication (n=146)	Sulodexide improved significantly better than no-medical treatment in chest pain (83.7 vs. 43.6%, $p < 10^{-3}$), palpitations (85.2 vs. 52.9%, $p = 0.009$), and endothelial function [median delta-EQI 0.66 (0.6) vs. 0.18 (0.3); $p < 10^{-3}$]. Endothelial function improvement was significantly correlated with chest pain and palpitations recovery (AUC, i.e., area under the curve = 0.66; CI [0.57-0.75], $p = 0.001$ and AUC = 0.60, CI [0.51-0.69], $p = 0.03$, resp.).	Sulodexide significantly improves long-lasting post-COVID-19 endothelial dysfunction and alleviates chest pain and palpitations.	No conflicts of interest declared.
Tran, 2023	Study type target trial emulation based on ComPaRe e-cohort Setting -- Country France Financial support --	Adult patients who have reported a SARS-CoV-2 infection (whether or not confirmed by a positive PCR test result or serological assay, or both) and have symptoms persisting for more than three weeks after the original infection and at least one symptom attributable to long covid at baseline	Vaccination against COVID-19 (n=455)	No vaccination against COVID-19 (n=455; match controls)	By 120 days, vaccination had reduced the number of long covid symptoms (mean 13.0 (standard deviation 9.4) in the vaccinated group v 14.8 (9.8) in the control group; mean difference -1.8, 95% confidence interval -3.0 to -0.5) and doubled the rate of patients in remission (16.6% v 7.5%; hazard ratio 1.93, 95% confidence interval 1.18 to 3.14). Vaccination reduced the effect of long covid on patients' lives (mean score on the impact tool 24.3 (standard deviation 16.7) v 27.6 (16.7); mean difference -3.3, 95% confidence interval -5.7 to -1.0) and the proportion of patients with an unacceptable symptom state (38.9% v 46.4%, risk difference -7.4%, 95% confidence interval -14.5% to -0.3%).	Covid-19 vaccination reduced the severity of symptoms and the effect of long covid on patients' social, professional, and family lives at 120 days in those with persistent symptoms of infection.	No conflicts of interest declared.

Vervolg Tabel 5.1. Kenmerken en uitkomsten klinische studies.

Study	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention	Comparison/ Control	Outcome measured and effect size	Conclusions	Conflict of interests
Publications							
Geng, 2024	Study type Placebo-controlled, randomized trial Setting -- Country USA Financial support Pfizer, and partially supported by NIH	Adults with moderate to severe PASC symptoms of 3 months or longer duration	Oral nirmatrelvir-ritonavir (300 mg and 100 mg) (n=102)	Placebo-ritonavir (n=53)	There was no significant difference in the model-derived severity outcome pooled across the 6 core symptoms at 10 weeks between the both groups. No significant between-group differences were found at 10 weeks in the Patient Global Impression of Severity or Patient Global Impression of Change scores, summative symptom scores, and change from baseline to 10 weeks in PROMIS fatigue, dyspnea, cognitive function, and physical function measures.	A 15-day course of nirmatrelvir-ritonavir in patients with PASC was generally safe but did not demonstrate a significant benefit for improving select PASC symptoms in a mostly vaccinated cohort with protracted symptom duration.	The majority of the authors reported grants or fees from one or more pharmaceutical companies (incl. Pfizer).
Marra, 2024	Study type Retrospective study Setting Single center Country Italy Financial support Farmagens Health Care	Both sexes, aged ≥18 years, with previous COVID-19 in the preceding 12 months; persistent symptoms consistent with post-COVID syndrome, and initial exercise impairment	Combination of lactoferrin, lysozyme, lactobacillus, resveratrol, vitamins, and oligoelements (PIRV-F20*) (n=23)	Control (n=21)	Primary: Six-minute walking distance 342.1 ± 56.8 at T0 vs. 389.3 ± 77.3 at T1 compared with 384.5 ± 17.9 at T0 vs. 396.9 ± 39.6 for the control group Secondary: no difference in muscle strength	Post-COVID-19 individuals who reported having taken PIRV-F20 for at least six weeks showed a significant improvement in exercise capacity.	3 authors received a grant from Farmagens Health Care.

Methode

Voor bovenstaande informatie is gebruikgemaakt van literatuur verzameld op drie manieren:

- Eerder verzamelde literatuur in de periode 2020-2024 ten behoeve van (o.a.) het post-COVID journaal, de eerste kennisagenda, analyses voor het Adviespanel Innovatieve behandelingen COVID-19 en activiteiten binnen het Post-COVID Netwerk Nederland.
- Aanvullende literatuursearch in augustus/september 2024 in PubMed. Waar mogelijk is uitgegaan van systematische reviews/meta-analyses gepubliceerd in 2023/2024, aangevuld met relevante studies verschenen na de laatste zoekdatum in de reviews.
- Interviews met onderzoekers op het gebied van post-COVID.

Bronnen

- Abdelazim MH, et al. Intra nasal use of Ethylene Diamine Tetra Acetic Acid for improving olfactory dysfunction post COVID-19. *Am J Rhinol Allergy*. 2022;37(6):630-7.
- Abdelazim MH, et al. Effect of sodium gluconate on decreasing elevated nasal calcium and improving olfactory function post COVID-19 infection. *Am J Rhinol Allergy*. 2022;36(6):841-8.
- Achleitner M, et al. Clinical improvement of Long-COVID is associated with reduction in autoantibodies, lipids, and inflammation following therapeutic apheresis. *Mol Psychiatry* 2023; doi.org/10.1038/s41380-023-02084-1.
- Altman DM, et al. The immunology of long COVID. *Nat Rev Immunol*. 2023; doi.org/10.1038/s41577-023-00904-7.
- Asvapoositkul V, et al. Therapeutic options of post-COVID-19 related olfactory dysfunction : a sustematic review and meta-analysis. *Rhinology* 2023'61(1):2-11.
- Capra et al. Efficacy of palmitoylethanolamide and luteolin association on post-Covid olfactory dysfunction: A systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Biomedicines* 2023;11(8):2189.
- Ceban F, et al. COVID-19 vaccination for the prevention and treatment of long COVID: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2023 Jul;111:211-229.
- Charfeddine S, et al. Sulodexide Significantly Improves Endothelial Dysfunction and Alleviates Chest Pain and Palpitations in Patients With Long-COVID-19: Insights From TUN-EndCOV Study. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:866113.
- Cherobin GB, et al. Intranasal Insulin for the Treatment of Persistent Post-COVID-19 Olfactory Dysfunction. *Otolaryngology Head Neck Surgery* 2023;doi.org/10.1002/ohn.352.
- Cristine E, et al. Investigating the efficacy of melatonin, topical sodium citrate, and multivitamin with zinc as a potential treatment for postinfectious loss of smell. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2024;90(6):101496.

- C-support. Duitse behandelingen BC007 en HELP Aferese. Nieuwsbericht 1-2-2022. www.c-support.nu/duitse-behandelingen-bc-007-en-help-afereze
- Davis HE, et al. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nature Rev Microbiol.* 2023;21:133-46.
- Demirag Evman M, et al. Effectiveness of platelet-rich plasma on post-COVID chronic olfactory dysfunction. *Rev Assoc Med Bras.* 2023;69(11):e20230666.
- Di Nicola M, et al. Vortioxetine improves physical and cognitive symptoms in patients with post-COVID-19 major depressive episodes. *Eur Neuropsychopharmacol* 2023;70:21-8.
- Dietz TK, et al. Long COVID management: a mini review of current recommendations and underutilized modalities. *Front. Med.* 2024;11:1430444.
- Docampo MJ, et al. Clinical and Immunologic Effects of Paraprobiotics in Long-COVID Patients. A Pilot Study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2024;11:e200296.
- Duffy A, et al. Topical platelet-rich plasma as a possible treatment for olfactory dysfunction—A randomized controlled trial. *Int Forum Allergy Rhinol* 2024;14(9):1455-64.
- EMA. EU Clinical Trials Register. Geraadpleegd 3 juli 2023. www.clinicaltrialsregister.eu
- Finnigan LEM, et al. Efficacy and tolerability of an endogenous metabolic modulator (AXA1125) in fatigue-predominant long COVID: a single-centre, double-blind, randomised controlled phase 2a pilot study. *eClinicalMedicine* 2023;59: 101946.
- Gao P, Liu J, Liu M. Effect of COVID-19 Vaccines on Reducing the Risk of Long COVID in the Real World: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Sep 29;19(19):12422.
- Geng LN, et al. Nirmatrelvir-Ritonavir and Symptoms in Adults With Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection The STOP-PASC Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2024;184(9):1024-34.
- Glynne P, et al. Long COVID following Mild SARS-CoV-2 Infection: Characteristic T Cell Alterations and Response to Antihistamines. *J Invest Med.* 2022;70(1):61-7.
- Gottfried I, et al. Hyperbaric Oxygen Treatment—From Mechanisms to Cognitive Improvement. *Biomolecules* 2021;11(10):1520.
- Hadanny A, et al. Long term outcomes of hyperbaric oxygen therapy in post covid condition: longitudinal follow-up of a randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2024;14:3604.
- Hamed SA, et al. The effectiveness of cerebrolysin, a multi-modal neurotrophic factor, for treatment of post-covid-19 persistent olfactory, gustatory and trigeminal chemosensory dysfunctions: a randomized clinical trial. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2023;16(12):1261-76.

- Hohberger B, et al. Case Report: Neutralization of Autoantibodies Targeting G-Protein-Coupled Receptors Improves Capillary Impairment and Fatigue Symptoms After COVID-19 Infection. *Front Med.* 2021;8:doi.org/10.3389/fmed.2021.754667.
- Hosseinpour M, et al. Intranasal Corticosteroid Treatment on Recovery of Long-Term Olfactory Dysfunction Due to COVID-19. *Laryngoscope* 2022;132(11):2209-16.
- Jaeger BR, et al. The potential of heparin-induced extracorporeal LDL/fibrinogen precipitation (H.E.L.P.)-apheresis for patients with severe acute or chronic COVID-19. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:doi.org/10.3389/fcvm.2022.1007636.
- Katz AA, et al. Hyperbaric oxygen effectively addresses the pathophysiology of long COVID: clinical review. *Front. Med.* 2024;11:1354088.
- Kwan ATH, et al. Assessing the effects of metabolic disruption, body mass index and inflammation on depressive symptoms in post-COVID-19 condition: A randomized controlled trial on vortioxetine. *Adv Ther* 2024;41:1983–94.
- Le GH, et al. Impact of vortioxetine on depressive symptoms moderated by symptoms of anxiety in persons with post-COVID-19 condition: A secondary analysis. *Psychiatry Res.* 2024;339:116068.
- Mahadev A, et al. Efficacy of gabapentin for post-COVID-19 olfactory dysfunction. The GRACE Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023;149(12):1111-9.
- Marra AM, et al. Beneficial effects on exercise capacity associated with a combination of lactoferrin, lysozyme, lactobacillus, resveratrol, vitamins, and oligoelements in patients with post-COVID-19 syndrome: A single-center retrospective study. *J Clin Med.* 2024;13:4444.
- McIntyre RS, et al. Vortioxetine for the treatment of post-COVID-19 condition: a randomized controlled trial. *Brain* 2024;147(3):849-57.
- Momtazmanesh S, et al. Effect of famotidine on cognitive and behavioral dysfunctions induced in post-COVID-19 infection: A randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *J Psychosomatic Res.* 2023;172:111389.
- Multidisciplinaire richtlijn COVID-19. Utrecht: FMS/SWAB, 2023.
- NHG-Werkgroep COVID-19. NHG-Standaard Langdurige klachten na COVID-19 (versie 1.0). Utrecht: NHG, 2022.
- O'Byrne L, et al. Interventions for the treatment of persistent post-COVID-19 olfactory dysfunction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 9. Art. No.: CD013876. DOI: 10.1002/14651858.CD013876.pub3.
- O'Kelly B, et al. Safety and efficacy of low dose naltrexone in a long covid cohort; an interventional pre-post study. *Brain Behav Immun.* 2022;24: doi.org/10.1016/j.bbih.2022.100485.

- Paganini M, et al. The role of hyperbaric oxygen treatment for COVID-19: a review. In *Advances in Experimental Medicine and Biology*; Springer: Cham, Switzerland, 2021; Volume 1289, pp. 27–35.
- Perez de la Lastra JM, et al. Hydroxytyrosol and Arginine as Antioxidant, Anti-Inflammatory and Immunostimulant Dietary Supplements for COVID-19 and Long COVID. *Foods* 2023;12(10):1937.
- Pinheiro Figueiredo L, et al. Alpha-lipoic acid does not improve olfactory training results in olfactory loss due to COVID-19: a double-blind randomized trial. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2024;90(1):101356.
- PostCovid NL. Behandelingen, een oerwoud van (on)mogelijkheden. Nieuwsbericht 23-5-2023. www.postcovidnl.nl/nieuws/behandelingen-een-oerwoud-van-onmogelijkheden
- Rus CC, et al. Treatment of 95 post-Covid patients with SSRIs. *Sci Rep.* 2023;13:18599.
- Scarpellini E, Tack J. Post-COVID-19 gastro-intestinal disturbances. *Rev Recent Clin Trials.* 2023;18(1):34-40.
- Stein E, et al. Observational Study of Repeat Immunoabsorption (RIA) in Post-COVID ME/CFS Patients with Elevated β 2-Adrenergic Receptor Autoantibodies-An Interim Report. *J Clin Med.* 2023 Oct 9;12(19):6428.
- Stichting Long COVID. Onderzoeksconsortium. Geraadpleegd 11 december 2024. Zie www.stichtinglongcovid.nl/onderzoeksconsortium
- Sumantri S, et al. Immunological dysfunction and mast cell activation syndrome in long COVID. *Asia Pac Allergy.* 2023;13(1):50-53.
- Tamariz L, et al. Low-dose naltrexone improves post-COVID-19 condition symptoms. *Clin Ther.* 2024;46(3):E101-E106.
- Tragoonrunsea J, et al. Corticosteroid nasal irrigation as early treatment of olfactory dysfunction in COVID-19: A prospective randomised controlled trial. *CI Otolaryngol.* 2022;48(2):182-190.
- Tran VT, et al. Efficacy of first dose of covid-19 vaccine versus no vaccination on symptoms of patients with long covid: target trial emulation based on ComPaRe e-cohort. *BMJ Med.* 2023 Feb 1;2(1):e000229.
- U.S. National Library of Medicine (NLM). Clinicaltrials.gov. Geraadpleegd 17 september 2024. www.clinicaltrials.gov/ct2/home
- Utrero-Rico A, et al. A Short Corticosteroid Course Reduces Symptoms and Immunological Alterations Underlying Long-COVID. *Biomedicines* 2021;9:1540.
- Vos T, et al. Plasmapheresis to remove amyloid fibrin(ogen) particles for treating the post-COVID condition. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023, Issue 7. Art. No.: CD015775. DOI: 10.1002/14651858.CD015775.
- Watanabe A, Iwagami M, Yasuhara J, Takagi H, Kuno T. Protective effect of COVID-19 vaccination against long COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2023;41(11):1783-1790.

- Wu B-Q, et al. Effects of hyperbaric oxygen therapy on long COVID: a systematic review. *Life* 2024;14(4):438
- Wu TJ, et. Management of post-COVID-19 olfactory dysfunction. *Curr Treat Options Allergy* 2022;9:1-18.
- Yan CH, et al. Use of platelet-rich plasma for COVID-19-related olfactory loss: a randomized controlled trial. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2022;13(6):989-97.
- ZonMw. Projecten (post-)COVID. Geraadpleegd 11 december 2024. [Projecten.zonmw.nl](https://projecten.zonmw.nl)



Bijlage 1: Lijst geïnterviewden

Ten behoeve van dit rapport zijn onderstaande personen geïnterviewd:

- Drs. Brent Appelman, arts, onderzoeker, Amsterdam UMC.
- Prof. Dr. Anske van der Bom, hoogleraar Klinische Epidemiologie, LUMC
- Dr. Jeroen den Dunnen, associate professor, Amsterdam UMC.
- Dr. Merel Hellemons, longarts, Erasmus MC.

Ten behoeve van de eerste versie van het rapport (2023) zijn onderstaande personen geïnterviewd:

- Dr. Rita van den Berg-Emons, associate professor, Erasmus MC.
- Dr. Sanne Boesveldt, neurowetenschapper, Wageningen Universiteit.
- Dr. Emmeline Buddingh, kinderimmunoloog/infectioloog, Leiden Universitair Medisch Centrum.
- Prof. Dr. Hemmo Drexhage, arts en emeritus hoogleraar medische immunologie.
- Dr. Jeroen den Dunnen, associate professor, Amsterdam UMC.
- Dr. Merel Hellemons, longarts, Erasmus MC.
- Dr. Susan van den Hof, hoofd Centrum voor Epidemiologie en Surveillance van Infectieziekten, RIVM.
- Dr. Digna Kamalski, kno-arts, UMC Utrecht.
- Dr. Melvin Lafeber, internist-vasculair geneeskundige, klinisch farmacoloog, klinisch epidemioloog, Erasmus MC.
- Prof. Dr. Anke-Hilse Maitland-van der Zee, hoogleraar Precision Medicine in Respiratory Diseases, Universiteit van Amsterdam.
- Dr. Nelleke Tolboom, nucleair geneeskundige, UMC Utrecht.
- Denise Visser, MSc, onderzoeker radiologie en nucleaire geneeskunde, Amsterdam UMC.
- Dr. Kees van den Wijngaard, senior onderzoeker afdeling 'Epidemiologie en surveillance van gastro-intestinale infecties en zoönosen', RIVM.
- Dr. Rob Wüst, assistant professor, Vrije Universiteit Amsterdam.



Bijlage 2: Belangrijkste wijzigingen ten opzichte van eerdere rapport

Hieronder staat per hoofdstuk weergegeven wat de belangrijkste wijzigingen zijn ten opzichte van het rapport uit juni 2023. Voor het gehele rapport geldt dat er op meerdere plekken meer aandacht is gegeven aan wat er bekend is over post-COVID bij kinderen.

Hoofdstuk 1 Diagnostiek

- De definities van post-COVID zijn aangepast en nieuwe definities volgens NICE en NASEM zijn toegevoegd. Er gaat meer aandacht uit naar de overeenkomsten en verschillen tussen de definities.
- De informatie over de toepasbaarheid van de diagnostische criteria en de mogelijkheid om subtypes te diagnosticeren is geactualiseerd en uitgebreid.

Hoofdstuk 2 Pathofysiologie

- De indeling in hypothesen is aangepast: van de vijf hoofdhypothesen op basis van het onderzoek van Davis naar de drie hoofdhypothesen op basis van het onderzoek van Greenhalgh.
- De studie met negatieve effecten van nirmatrelvir/ritonavir ter preventie van post-COVID is toegevoegd.
- Het aantal overige hypothesen is uitgebreid.

Hoofdstuk 3 Symptomen

- Dit hele hoofdstuk is nieuw toegevoegd.

Hoofdstuk 4 Niet-medicamenteuze behandeling

- Nieuwe meta-analyses naar effectiviteit revalidatie zijn toegevoegd.
- Er is meer onderscheid aangebracht tussen revalidatie en paramedische (herstel)zorg.
- De discussie over het afschaffen van de vergoeding voor paramedische herstelzorg in Nederland is toegevoegd.

Hoofdstuk 5 Medicamenteuze behandeling

- Er zijn nieuwe meta-analyses naar vaccinatie en virusremmers toegevoegd.
- Informatie over preventie bij kinderen is toegevoegd.
- Er is minder nadruk gelegd op het ontstaan van klachten na vaccinatie, aangezien dit meer en meer als aparte entiteit wordt gezien ten opzichte van klachten na infectie.
- Resultaten over dexamethason, remdesivir, tocilizumab en methylprednison zijn toegevoegd.
- Er zijn diverse nieuwe studies toegevoegd naar o.a. vortioxetine, palmitoylethanolamide en luteoline (PEA-LUT), bloedplaatjesrijk plasma, immunoabsorptie, cerebrolysine, hyperbare zuurstof, naltrexon, nirmatrelvir/ritonavir en voedingssupplementen.



Bijlage 3: Lopende klinische studies – clinicaltrials.gov

Deze bijlage is als Excel-bestand apart bijgevoegd.



Bijlage 4: Lopende studies – ZonMw en Stichting Long COVID

Deze bijlage is als Excel-bestand apart bijgevoegd.

Volg ons ook op www.ivm.nl

Op social media



Via onze **nieuwsbrief**

Scan de QR-code
voor aanmelding